

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS DOCTORAL

**Síntesis de la cis-3-cianoacroleína y su aplicación en la
reacción Diels-Alder**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Josefa Gómez Amigo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

T1



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322355778

547

GOM

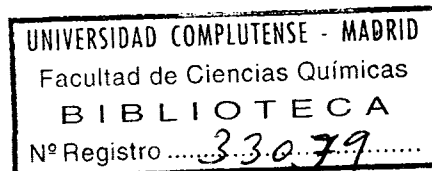
**SINTESIS DE LA CIS - 3 - CIANOACROLEINA
Y SU APLICACION EN LA REACCION
DIELS - ALDER**

623621011

i35057488

MEMORIA
que para optar al Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta

JOSEFA GOMEZ AMIGO



Madrid, Junio 1973

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Francisco Fariña a quien deseo expresar mi agradecimiento.

También quiero dar las gracias al Director del Instituto Prof. Dr. D. Manuel Lora-Tamayo por las facilidades concedidas.

Asimismo agradezco al Ministerio de Educación y Ciencia la ayuda económica recibida a través de la concesión de una de sus becas.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	16
I. ESTUDIOS PREVIOS SOBRE METODOS DE SINTESIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA	16
A. <u>Ensayos de isomerización fotoquímica</u>	18
B. <u>Ensayo de síntesis de derivados acetilénicos</u>	22
C. <u>Transformaciones con aductos de ciclopentadieno</u>	28
1. Acido <u>endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxílico</u>	30
2. <u>Endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo</u>	32
3. <u>Endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo</u>	34
4. Ensayos de amonolisis	39
5. Ensayos de síntesis retrodiénica	43
6. Estereoquímica de los aductos de ciclopentadieno	47

	Página
II. SINTESIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA . .	52
A. <u>Síntesis de acetales del cis-3-formilacrilato de metilo</u>	54
1. A partir del ácido <u>cis-3-formilacrílico</u>	55
2. Por apertura directa del pseudoéster 3-formilacrílico	58
3. Por reacción de transacetalización	65
B. <u>Transformación en cis-3-cianoacroleina</u>	68
1. Obtención de acetales de la 3-formilcrotonamida	68
2. Obtención de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo	74
3. Obtención de <u>cis-3-cianoacroleina</u>	75
C. <u>Estructura de los derivados 3-formilacrílicos</u>	77
III. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA Y SU ACETAL DIMETILICO EN LA REACCION DIELS-ALDER	83
<u>Introducción</u>	83
A. <u>Reacción Diels-Alder con ciclopentadieno</u>	100
1. Aductos con el acetal dimetílico de la <u>cis-3-cianoacroleina</u> .	100

	Página
2. Aduetos con <u>cis</u> -3-cianoacrolei- na	107
B. <u>Reacción Diels-Alder con dienos si- métricos</u>	111
1. Aduetos con butadieno	111
2. Aduetos con 2,3-dimetilbutadie- no	114
C. <u>Reacción Diels-Alder con dienos asi- métricos: trans-1-metoxibutadieno</u> .	115
1. Adición de <u>cis</u> -3-cianoacroleina	116
2. Adición del acetal dimetílico de la <u>cis</u> -3-cianoacroleina . .	121
PARTE EXPERIMENTAL	129
I. ESTUDIOS PREVIOS SOBRE METODOS DE SINTE- SIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA	130
A. <u>Ensayos de isomerización fotoquímica</u>	130
Pseudoéster metílico del ácido <u>cis</u> - 3-formilacrílico	130
4,4-Dimetoxicrotonato de metilo (<u>trans</u>)	131
Ensayos de isomerización del 4,4-di- metoxicrotonato de metilo	132
B. <u>Ensayos de síntesis de derivados a- cetilénicos</u>	133
Bromación del 4,4-dimetoxicrotonato	

	Página
de metilo: 4,4-dimetoxi-2,3-dibromo butirato de metilo	133
Eliminación de hidrácido	135
C. <u>Transformaciones con aductos de ci- clopentadieno</u>	136
Pseudoéster metílico del ácido 5- formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6- carboxílico	136
1. Acido <u>endo-cis</u> -5-formil-biciclo (2,2,1)-2-hepten-6-carboxílico.	137
Hidrólisis del pseudoéster XXV.	137
2. <u>Endo-cis</u> -5-formil-biciclo(2,2,1) -2-hepten-6-carboxilato de meti lo	138
3. <u>Endo-cis</u> -5-dimetoximetil-biciclo (2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo	139
a) A partir del pseudoéster XXV	139
b) Por acetalización de XXVIII	140
c) Por síntesis diénica entre el ciclopentadieno y el 4,4 -dimetoxiisocrotonato de me tilo	141
Hidrólisis de <u>endo-cis</u> -5-dimeto ximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten -6-carboxilato de metilo . . .	142
4. Ensayos de amonolisis	142

	Página
Amonolisis del pseudoéster XXV.	142
II. SINTESIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA . .	144
A. <u>Síntesis de acetales del cis-3-formilacrilato de metilo</u>	144
1. A partir del ácido <u>cis</u> -3-formilacrílico	144
Acido <u>cis</u> -3-formilacrílico . .	144
<u>Cis</u> -3-formilacrilato de metilo.	144
4,4-Dimetoxicrotonato de metilo	145
2. Por apertura directa del pseudoéster 3-formilacrílico	146
4,4-Dimetoxiisocrotonato de metilo (<u>cis</u>)	146
3. Por reacción de transacetalización	147
4-Etilendioxiiisocrotonato de metilo (<u>cis</u>)	147
B. <u>Transformación en cis-3-cianoacroleina</u>	148
1. Obtención de acetales de la 3 - formilisocrotonamida	148
4,4-Dimetoxiisocrotonamida (<u>cis</u>)	148
4,4-Dimetoxicrotonamida (<u>trans</u>)	150
4-Etilendioxi-3-aminobutiramida	151
4-Etilendioxicrotonato de metilo	152
4-Etilendioxicrotonamida . . .	152

	Página
2. <u>Obtención de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo</u>	154
4,4-Dimetoxicrotononitrilo (<u>trans</u>)	155
3. <u>Obtención de cis-3-cianoacroleina</u>	156
<u>Trans-3-cianoacroleina</u>	
III. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA Y SU ACETAL DIMETILICO EN LA REACCION DIELS-ALDER	159
A. <u>Reacción Diels-Alder con ciclopentadieno</u>	159
1. Aductos con el acetal dimetílico de la <u>cis-3-cianoacroleina</u> . . .	159
<u>Endo-cis</u> y <u>exo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo</u>	159
<u>Trans-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo</u> .	161
2. <u>Aductos con cis-3-cianoacroleina</u>	162
<u>Endo-cis</u> y <u>exo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo</u>	162
<u>Trans-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo</u>	163
B. <u>Reacción Diels-Alder con dienos simétricos</u>	164
1. Aductos con butadieno	164

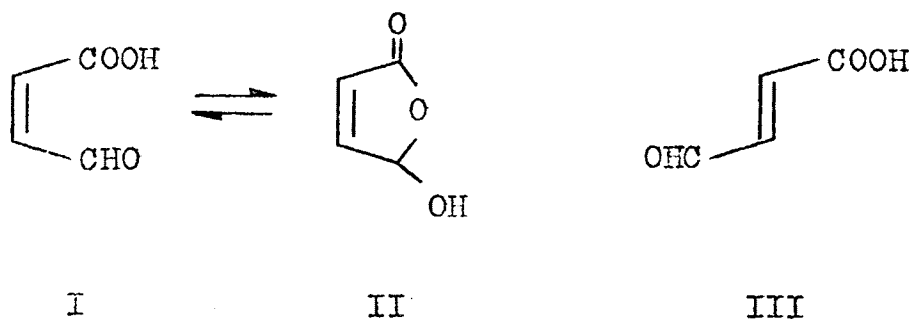
	Página
a) con <u>cis</u> -4,4-dimetoxiisocrotononitrilo	164
5-Dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo	164
b) con <u>cis</u> -3-cianoacroleina	165
5-Formilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo	165
2. <u>Aduetos con 2,3-dimetilbutadieno</u>	166
1,2-Dimetil-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo	166
C. <u>Reacción Diels-Alder con dienos asimétricos: trans-1-metoxibutadieno</u>	167
1. Adición de <u>cis</u> -3-cianoacroleina	167
3-Metoxi-4-formilciclohex-1-eno-5-carboxinitrilo	168
4-Formilciclohex-1,3-dieno-5-carboxinitrilo	168
2. Adición del acetal dimetílico de la <u>cis</u> -3-cianoacroleina	170
3-Metoxi-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo	170
Hidrólisis del aducto 3-metoxi-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo	171
CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFIA	185

INTRODUCCION

Los ácidos 3-acilacrílicos en general y en particular los derivados 3-formilacrílicos presentan amplias posibilidades en síntesis orgánica debido a sus múltiples funciones, que permiten una gran variedad de transformaciones. Por ello se ha estudiado últimamente un cierto número de aplicaciones de dichos ácidos, así como de sus ésteres y pseudoésteres.

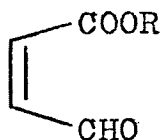
Por otra parte, los ácidos 3-formilacrílicos son especialmente interesantes porque en ellos e-

xiste la posibilidad de dos formas tautómeras y esta tautomería aparece superpuesta con la isomería cis - trans. Así por ejemplo, el ácido 3-formilacrílico pue de existir en sus dos formas, cis (I) y trans (III) en la primera de las cuales, es posible, además, la tautomería anillo-cadena entre la forma abierta (I) y la cíclica oxilactónica (II):

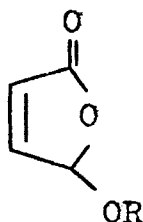


Como consecuencia de la tautomería anillo-cadena, los ácidos cis-3-formilacrílicos pueden formar dos tipos diferentes de ésteres: los ésteres normales (IV), que derivan de la forma abierta y los pseu

doésteres (V), que derivan de la forma cíclica oxilacotónica, y que pueden considerarse también como 5-alco-



IV

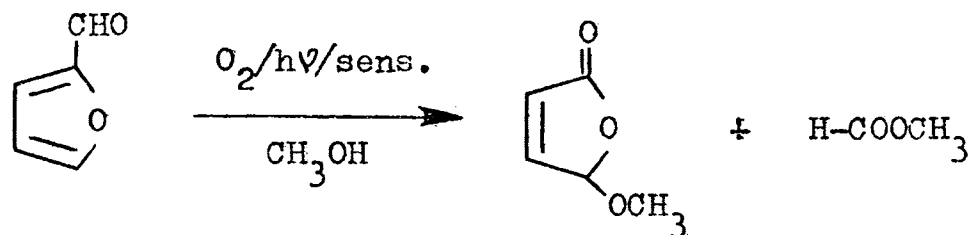


V

xi-2-furanonas. Ambos tipos de compuestos presentan lógicamente diferente comportamiento químico.

La obtención de pseudoésteres 3-formilacrílicos fué lograda por Schenck (1) (2) (3), mediante la adición de oxígeno singlete a furanos en un proceso de síntesis diénica fotoquímica. Así, el pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico (VI) se obtiene con facilidad a partir del furfural, disuelto en metanol, por adición de oxígeno en presencia de luz y de un fo-

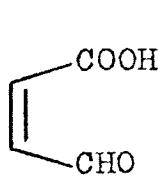
tosensibilizador, como es la eosina



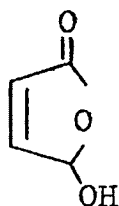
VI

A partir del pseudoéster VI se han realizado numerosas transformaciones. Así, la conversión de pseudoésteres en ésteres normales puede llevarse a cabo por ebullición con alcohol en presencia de un catalizador ácido. El proceso, que había sido descrito en algún caso por Langlois y Wolff (4), fué a plicado posteriormente por Alder y Farifia en el caso del pseudoéster formilacrílico (VI) y en su aducto con butadieno (5).

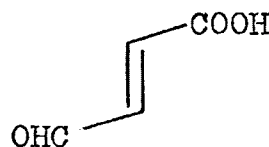
Fariña y Sañudo (6) (7) han estudiado con detalle diversas transformaciones a partir del pseudoéster metílico del ácido 3-formilacrílico, obteniendo derivados de las formas cis abierta y cíclica



I



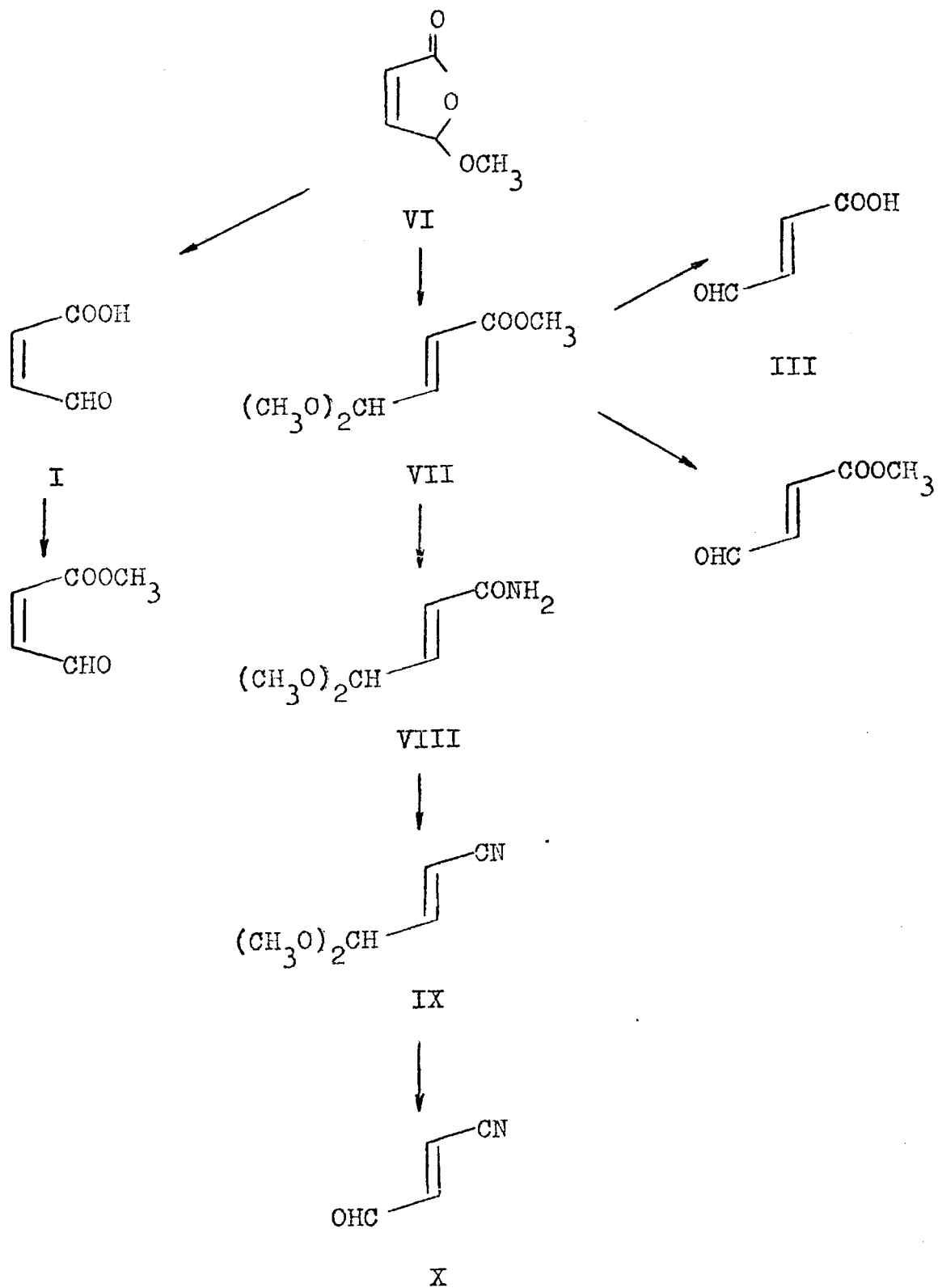
II



III

ca (I y II) y trans (III) del ácido formilacrílico y demostrando todas sus estructuras por métodos químicos y espectroscopía en el IR y UV.

En la figura adjunta se resumen algunas de las transformaciones estudiadas, que conducen a compuestos que tienen gran interés en síntesis, por la presencia de diversos agrupamientos funcionales

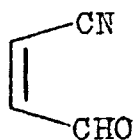


reaccionables. Además, se han llevado a cabo también investigaciones acerca de la obtención de pseudoésteres 3-formilacrílicos monohalogenados (6), en los que la presencia del halógeno aumenta su valor potencial en síntesis orgánica.

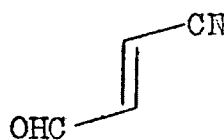
Por otra parte, estos derivados acilacrílicos, por el hecho de poseer un doble enlace conjugado al menos con un grupo carbonilo, pueden actuar como filodienos en síntesis diénica. Alder y Fariña (5) han obtenido una serie de aductos con butadieno, dimetilbutadieno, y ciclopentadieno, y posteriormente, Fariña, Lora Tamayo y Martín Ramos (8) (9) han llevado a cabo adiciones al 1-acetoxibutadieno y 1-metoxibutadieno.

Los nitrilos derivados de estos ácidos, no eran conocidos hasta fecha muy reciente. Así, la preparación de la 3-cianoacroleína, que puede existir en

sus dos isómeros geométricos cis y trans (XI y X),



XI

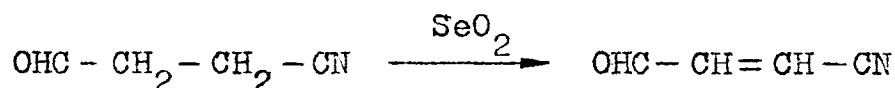


X

no había sido llevada a cabo hasta hace pocos años. En 1961 Rambaud y Vessiere (10), por oxidación de 3-metilacrilonitrilo con dióxido de selenio, llegaron a la 3-cianoacroleína, aunque no lograron aislarla.

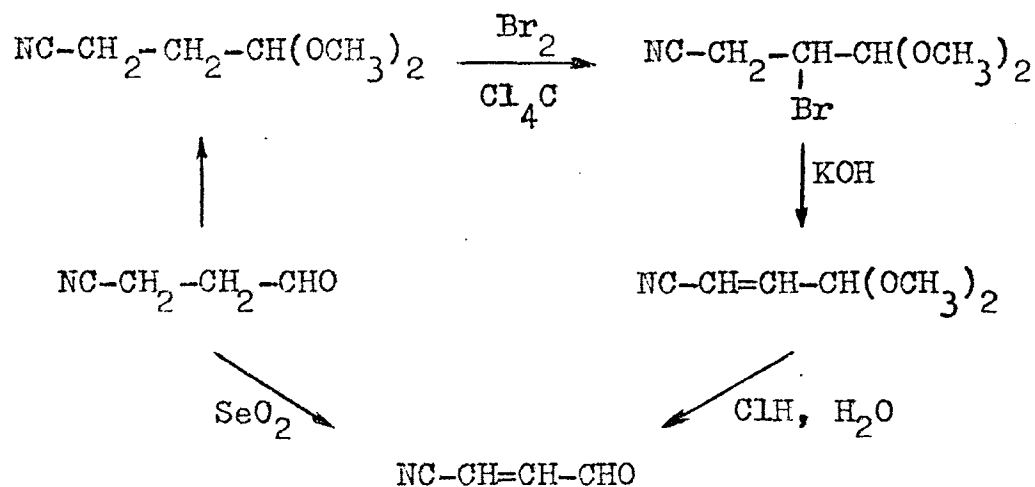
Más tarde, en el año 1966 se logró una síntesis del compuesto, mediante una deshidrogenación con dióxido de selenio del 3-cianopropionaldehído (11), empezando a ensayarse sus posibilidades en la química de altos polímeros, y se demostró que es un monó-

mero con gran tendencia a copolimerizarse por un me



canismo radical, comprobándose (12) que el N-vinil-carbazol iniciaba la polimerización en presencia de 3-cianoacroleína, incluso al aire a temperatura ambiente.

Por otra parte, Motoki y col. (13) describen dos métodos de síntesis, a partir del 3-ciano - propionaldehído:

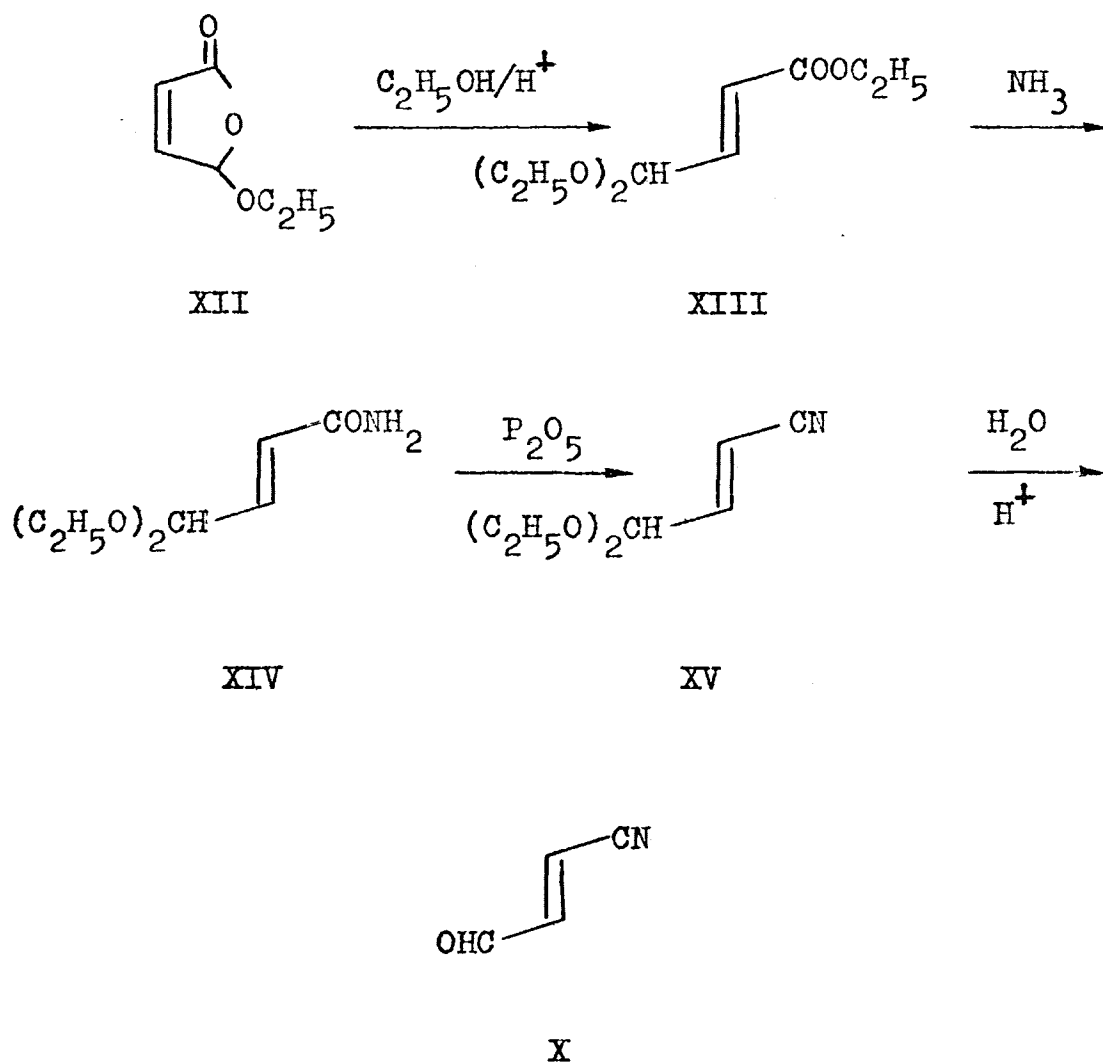


Una vez obtenido el acetal dimetílico del 3-cianopropionaldehído, se le somete a una bromación en Cl_4C . La eliminación de HBr en el producto de bromación, con potasa metanólica de -5 a 0 °C, conduce al acetal dimetílico de la 3-cianoacroleína, cuya hidrólisis con HCl diluido produce la 3-cianoacroleína. La 3-cianoacroleína también fué obtenida, pero con un menor rendimiento, cuando el 3-cianopropionaldehído se oxida con dióxido de selenio en disolución de agua-dioxano.

Aunque en ninguna de estas síntesis se hace referencia a la estereoquímica del producto, a partir de los datos espectroscópicos dados por los autores se puede deducir que en todos los casos se obtuvo el isómero trans.

Finalmente F. Farfán y P. Victory (14) (15) han conseguido una nueva síntesis de la trans-3-cianoacroleína (X) y su acetal, partiendo del pseudoéster

cis-formilacrílico, (XII) que, según se indicó, es fá
cil de preparar a partir del furfural. Las diferentes
fases utilizadas para la obtención de X fueron las si
guientes:



La primera fase supone la conversión del pseudoéster etílico del ácido 3-formilacrílico en 4,4-dietoxicrotonato de etilo (XIII) (5) (8) (14) (15) por calefacción prolongada con etanol, en presencia de ácido sulfúrico como catalizador. El acetal-éster XIII se hace reaccionar con solución concentrada de amoníaco dando lugar a la 4,4-dietoxicrotonamida, la cual por deshidratación con pentóxido de fósforo, conduce al 4,4-dietoxicrotononitrilo (XV). La hidrólisis del cianoacetal XV, con ácido diluido a temperatura ambiente, produce finalmente la trans-3-cianoacroleína (X).

La trans-3-cianoacroleína presenta también una gran reactividad como filodieno en la reacción Diels-Alder (14), siendo estas reacciones de gran valor en síntesis orgánica, debido a los sustituyentes CN y CHO que pueden así introducirse.

A pesar de su estructura sencilla, el co-

rrrespondiente isómero cis, la cis-3-cianoacroleina (XI), no ha sido descrita en la bibliografía.

La síntesis de la cis-3-cianoacroleina (XI) presenta mayor dificultad, debido a la posibilidad de que puedan producirse isomerizaciones cis-trans en algunas de las fases de su obtención, en especial en presencia de catalizadores ácidos. Sin embargo, nos pareció de interés intentarlo, puesto que dicho estereoisómero prometía ser un intermedio con amplias posibilidades en síntesis orgánica. Así, la estereoquímica cis de sus dos grupos funcionales facilitaría las reacciones de ciclación, por ejemplo con vistas a la preparación de compuestos heterocíclicos.

Por ello, el primer objetivo de nuestro trabajo fué lograr un método de síntesis de la cis-3-cianoacroleina. Con este fin se utilizó como producto de partida el pseudoéster cis-formilacrílico (VI) y se

estudiaron diferentes caminos, tratando de conseguir la formación de productos de la serie cis-3-formilacrílica, evitando en todas las fases las posibles isomerizaciones a los derivados más estables de la serie trans.

Por otra parte, dada la extraordinaria reactividad que presentan los isómeros trans y, en general, los derivados 3-acilacrílicos en la reacción Diels-Alder, tratamos de estudiar las posibilidades de aplicación de la cis-3-cianoacroleína en esta reacción, ya que se conseguirían así estereoisómeros cíclicos con los sustituyentes -CHO y -CN en cis.

Por lo tanto, la parte teórica se dividirá en tres capítulos. En el primero se pasará revista a los diferentes ensayos realizados con vistas a lograr una síntesis de la cis-3-cianoacroleína. En el segundo se detalla el método de síntesis que se ha conseguido para el compuesto y la asignación de estructu-

ras cis a todos los productos de la serie. Finalmente en el tercer capítulo se trata de la aplicación de la cis-3-cianoacroleína en la reacción Diels-Alder, comparando los resultados con los obtenidos anteriormente con el isómero trans.

PARTE TEORICA
=====

I. ESTUDIOS PREVIOS SOBRE METODOS DE SINTESIS DE
LA CIS-3-CIANOACROLEINA

Los trabajos incluidos en este primer capítulo se iniciaron como ensayos previos de posibles métodos para la obtención de la cis-3-cianoacroleina. Los diversos procesos estudiados utilizan como producto de partida el pseudoéster cis-3-formilacrilico (VI), que, según se indicó anteriormente, puede obtenerse con facilidad a partir del furfural.

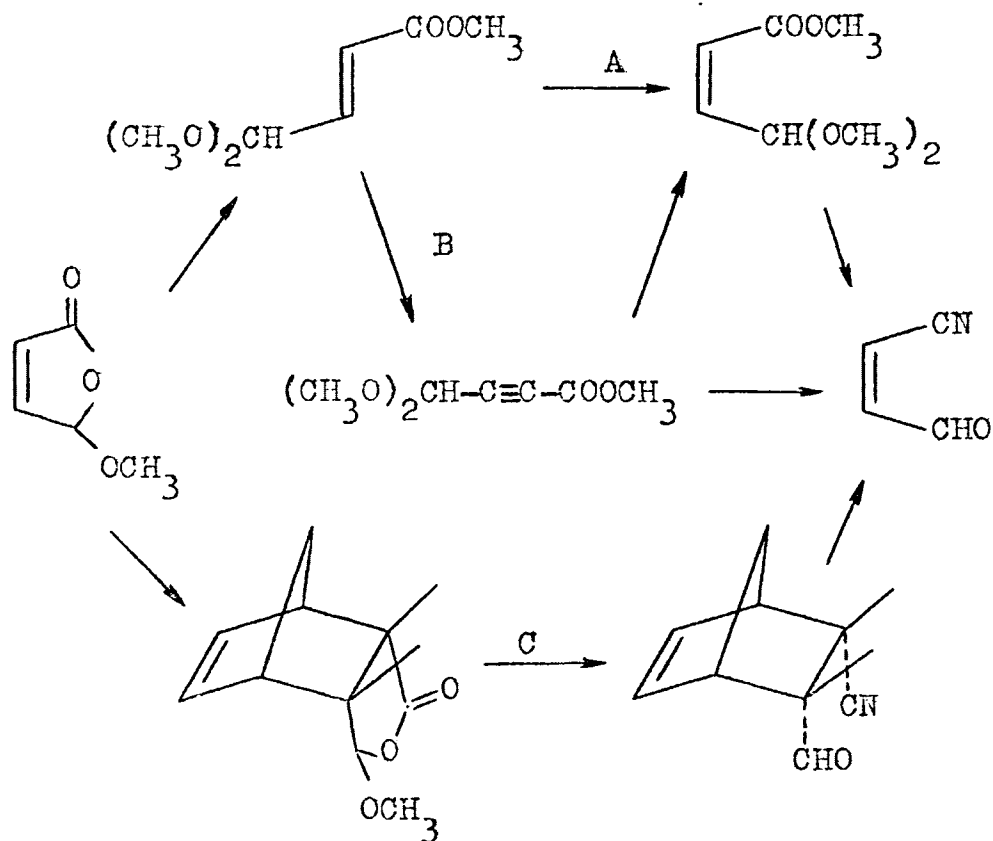


Fig. 1

En la figura 1 se esquematizan los procesos estudiados. En primer lugar se intentó la isomerización fotoquímica (A) de derivados trans-3-formilacrílicos a los respectivos productos cis, en los cuales se podrían después llevar a cabo las transformacio-

nes necesarias para llegar a la cis-3-cianoacroleína. Una segunda posibilidad (B) era la síntesis de compuestos acetilénicos que por hidrogenación parcial su ministrarian los respectivos compuestos cis, en el mo mento necesario. Finalmente se podía partir del aducto de ciclopentadieno con el pseudoéster VI y, una vez realizadas las transformaciones necesarias (C), se llevaria a cabo una síntesis retrodiénica para dar la cis-3-cianoacroleína.

A. Ensayos de isomerización fotoquímica

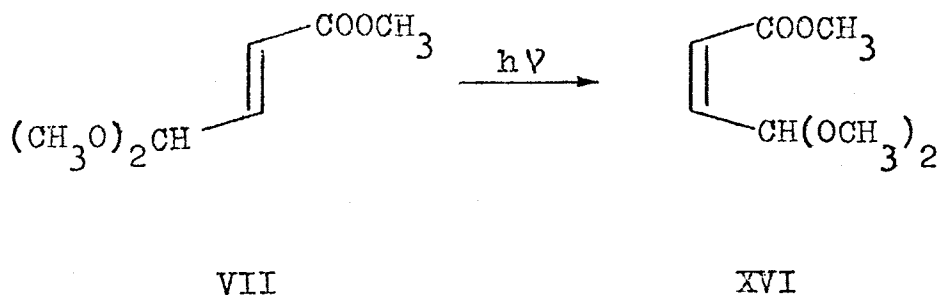
Entre los procesos fotoquímicos primarios más sencillos a que dan lugar los compuestos que poseen un doble enlace se encuentran las reacciones de isomerización cis-trans respecto de dicho doble enla ce.

La fotoisomerización cis-trans, siempre que sea posible desde el punto de vista estérico, puede considerarse totalmente general y en muchas olefinas sustituidas posee un interés preparativo, ya que incluso en algunos casos es el camino mas adecuado de síntesis de isómeros cis.

La bibliografía existente sobre el tema es bastante abundante y uno de los casos más estudiados ha sido la isomerización fotoquímica de estilbenos (cis ó trans) (16) (17)(18) (19) (20). Sin embargo también se ha estudiado en otras olefinas sustituidas y concretamente en ácidos α , β no saturados y sus de rivados. Así, Kropp y Kraus (21) estudian la reacción de isomerización fotoquímica en el ácido crotónico, encontrando que dicha isomerización es más rápida cuando se lleva a cabo en presencia de un fotosensibilizador.

Muchas de estas reacciones han sido estudiadas en ausencia y en presencia de fotosensibilizadores, lográndose en bastantes casos la preponderancia del isómero cis en el equilibrio.

Estos antecedentes nos llevaron a ensayar la posible isomerización fotoquímica del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (isómero trans) (VII) al 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (isómero cis) (XVI), la cual, en caso favorable, podría ensayarse posteriormente en otros derivados trans análogos, realizando la isomerización en el momento más conveniente.



Se eligió el acetal-éster VII como modelo, dada su fácil preparación a partir del pseudoéster 3-formilacrílico (VI).

El estudio de la reacción se llevó a cabo disolviendo el acetal VII en disolventes inertes e irradiando en ausencia y en presencia de un fotosensibilizador como la acetofenona. Se utilizó primeramente una lámpara Osram HQA a través de vidrio pyrex y finalmente se irradió con una lámpara Hanovia a través de cuarzo, para utilizar radiación de la máxima energía. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía gas-líquido, utilizando los espectros de RMN para comprobar la posible isomerización.

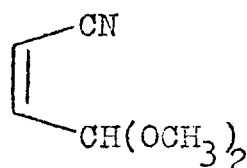
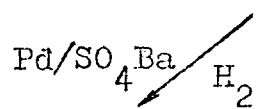
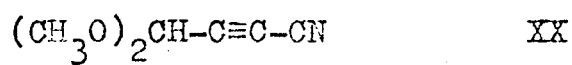
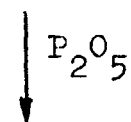
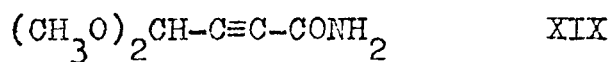
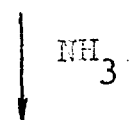
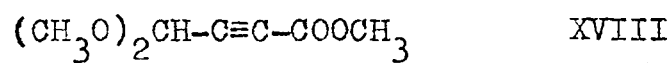
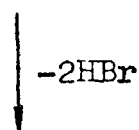
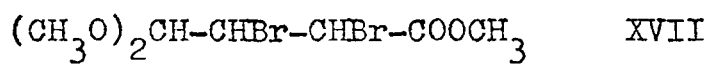
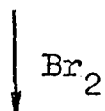
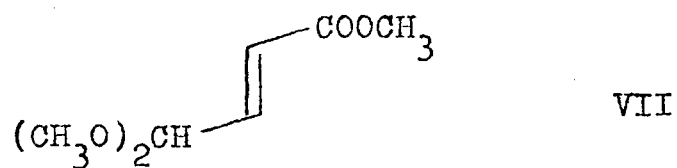
En ninguno de los ensayos realizados se logró la formación del acetal-éster cis XVI en una cantidad aceptable como método preparativo, ya que la reacción parece seguir un curso diferente, que no se investigó.

A la vista del resultado poco favorable obtenido en la isomerización fotoquímica de acetales 3-formilacrílicos se ensayaron otros posibles caminos de obtención de isómeros cis.

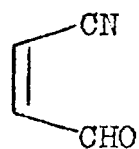
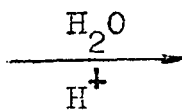
B. Ensayo de síntesis de derivados acetilénicos

Otro posible método que nos propusimos fué la hidrogenación parcial de un derivado acetilénico convenientemente sustituido XX, que pudiera conducir al acetal de la cis-3-cianoacroleina XXI por hidrogenación parcial, empleando un catalizador de paladio tipo Lindlar, parcialmente envenenado, y operando en condiciones suaves para evitar la reducción de los grupos funcionales.

El esquema de reacciones necesario para llegar a la cis-3-cianoacroleina sería el siguiente:



XXI



XI

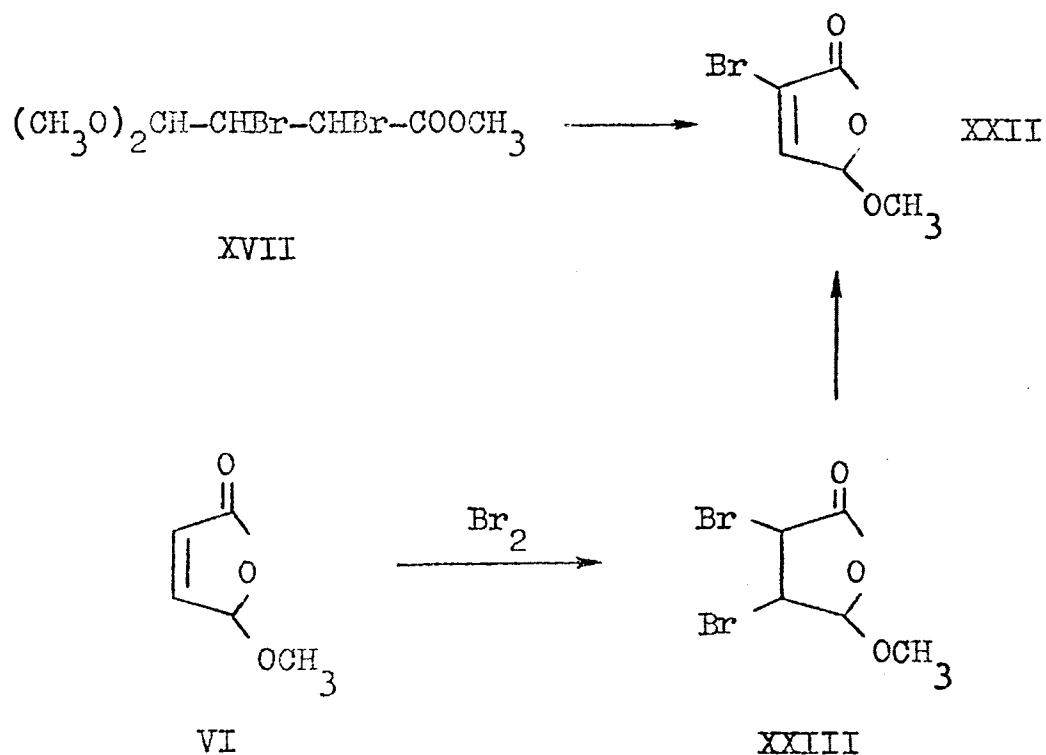
La obtención del derivado acetilénico XVIII a partir del correspondiente compuesto con doble enlace (VII) se intentó basándose en métodos descritos anteriormente (22) (23), que llegan a la obtención de acetilenos por eliminación de hidrácido en compuestos dihalogenados. Para ello el 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (VII) se bromó, operando en un disolvente inerte como el CCl_4 y llevando a cabo la reacción en presencia de luz, con objeto de aumentar la velocidad de adición del halógeno.

Después de varias horas de reacción se obtuvo una disolución, cuyo espectro IR presentaba una absorción a 1742 cm^{-1} , asignable a un grupo C=O éster, pero que no mostraba ninguna banda debida al doble enlace, lo que nos indicaba que la adición de bromo ha**́**bia sido total.

Sin embargo, cuando al producto bruto, obtenido después de eliminar el disolvente, se sometía a

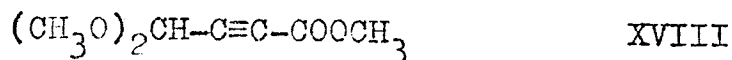
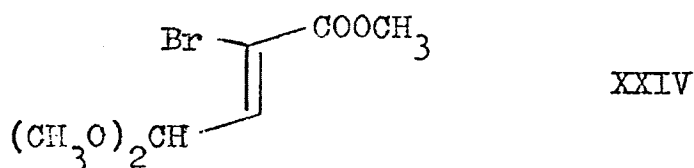
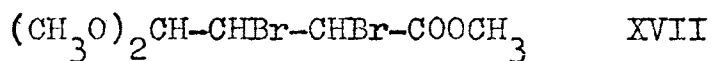
una destilación para obtener el derivado dibromado XVII puro, la calefacción daba lugar a una eliminación espontánea de hidrógeno con formación de un pseudoéster monohalogenado XXII, cuya estructura cíclica era evidente a partir de su espectro IR (bandas a 1792 - 1765 cm^{-1} de C=O lactónico).

Por otra parte, el producto es idéntico en sus propiedades y espectro IR al obtenido por eliminada



ción de hidrácido en el pseudoéster metílico del ácido 2,3-dibromo-3-formil propiónico (24), que a su vez se obtenía por bromación directa de VI siguiendo el proceso desarrollado por Escobar, Fariña y Sañudo (6).

A la vista de estos resultados, se ensayó la eliminación de hidrácido halogenado en el producto bruto XVII, sin someterlo a ninguna purificación. La reacción se llevó a cabo empleando la cantidad estequiométrica de potasa en un medio alcohólico. Incluso ope -



rando en frío se comprueba que la reacción progresa por la formación de Brk. De la mezcla que resulta, después de sufrir calefacción durante una hora, se logra aislar un líquido de p.e. = 94 °C / 2 mm. En su espectro IR no aparece la absorción típica del enlace $C\equiv C$, pero en cambio se aprecia una banda a 1640 cm^{-1} asignable a un doble enlace $C=C$ que en principio podía corresponder a la estructura XXIV que ha sido descrita por Farfán y Martín (24).

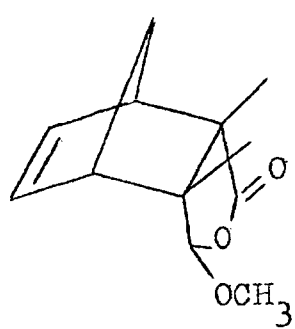
Sobre este derivado monobromado se hicieron algunos intentos de eliminación de una segunda molécula de hidrácido, operando en otras condiciones, resultando todos los ensayos negativos. Este hecho dió lugar al abandono de este método que se pretendía seguir para obtener la cis-3-cianoacroleína (XI).

C. Transformaciones con aductos de ciclopentadieno

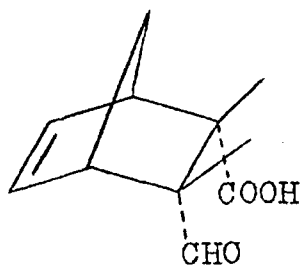
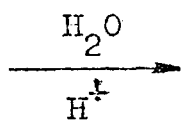
A partir del aducto XXV, obtenido fácilmente por reacción del ciclopentadieno con el pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico (8) (25) se intentaron diferentes transformaciones, que se resumen en la figura 2. Nuestro objetivo era lograr la formación de una serie de derivados endo-cis, conservando dicha configuración hasta la formación de XXXII que, una vez obtenido, se sometería a una descomposición retrodiénica para así llegar a la cis-3-cianocroleína.

Se trataba con ello de asegurar la configuración cis, ya que, respecto a los procesos llevados a cabo en derivados 3-formilacrílicos, se evitaba la posible formación de cationes alílicos en los que la isomerización cis-trans estaría favorecida.

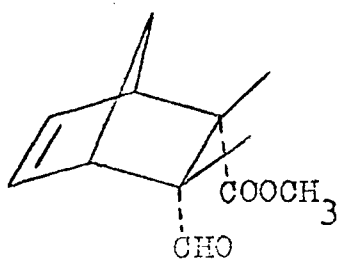
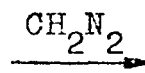
Esta serie de reacciones no se pudo comple



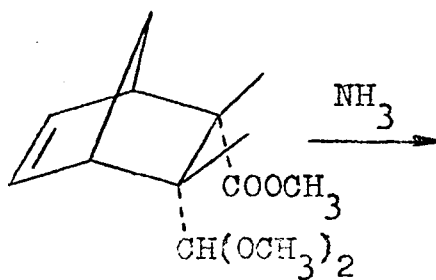
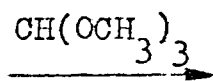
XXV



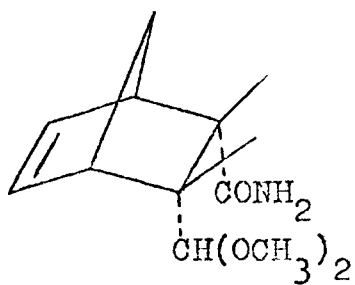
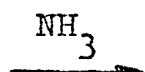
XXVII



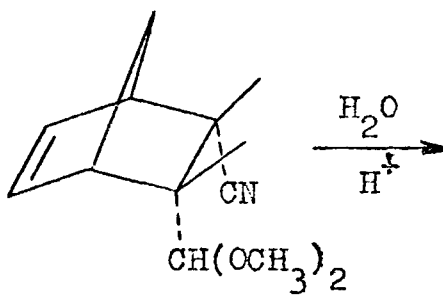
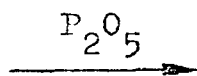
XXVIII



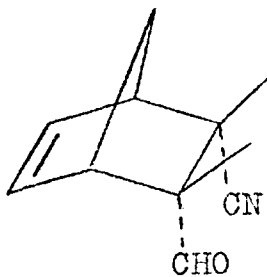
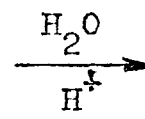
XXIX



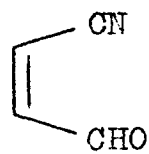
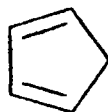
XXX



XXXI



XXXII



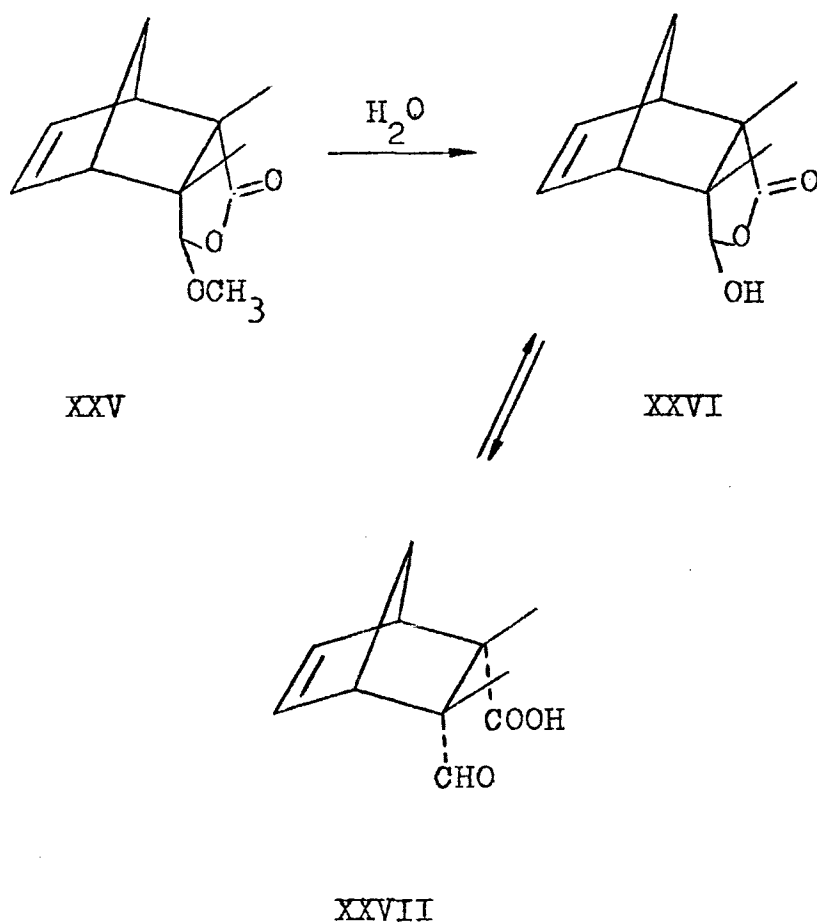
XI

Fig. 2

tar puesto que al intentar la amonolisis del derivado endo-cis XXIX, no se formó la amida esperada XXX. Sin embargo, los derivados XXXI y XXXII fueron obtenidos posteriormente, según se describirá en el capítulo III de esta memoria, mediante una síntesis diénica entre los filodienos XIV y XV y ciclopentadieno.

1. Acido endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6
carboxílico

Como producto de partida utilizamos el aducto de ciclopentadieno-pseudoéster formilacrílico XXV, que posee un anillo lactónico tipo pseudoéster, fácilmente hidrolizable, con formación del correspondiente ácido-aldehído. La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el método propuesto por Fariña y Moore (25), es decir, sometiendo el aducto XXV a una ebullición en presencia de agua.



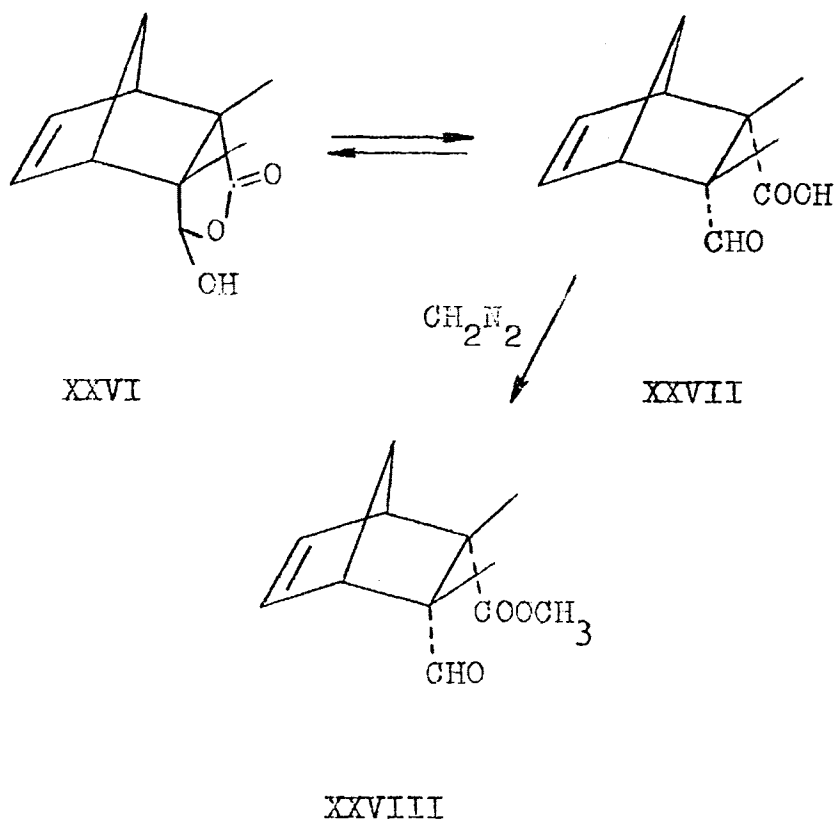
En las condiciones empleadas para la hidrólisis del anillo metoxilactónico de XXV, se obtiene el derivado XXVII, cuya estructura endo-cis había sido demostrada anteriormente (25). El ácido-aldehído, sólido de p.f. 99 °C, existe en fase sólida en la

forma abierta XXVII, como indica su espectro IR que presenta una banda de C=O a 1721 cm^{-1} y otra a 2750 cm^{-1} , asignable al CH aldehídico, mientras que en disolución clorofórmica existe preferentemente en su forma hidroxilactónica XXVI, puesto que en el espectro IR aparece una banda de C=O lactónico a 1765 cm^{-1} . Este resultado se confirma en el espectro de RMN en CDCl_3 , en el que no aparecen señales de protones aldehídicos y existen, en cambio, las correspondientes a un grupo -OH hidroxilactónico y a un -CH- de tipo semiacetalico, que aparecen prácticamente juntas ($\delta\ 4,74\tau$).

2. Endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-
carboxilato de metilo

El producto de hidrólisis XXVII se esteri

ficó por metilación con diazometano, ya que en las condiciones en que actúa este reactivo no se altera la estereoquímica de los sustituyentes $-\text{COOH}$ y $-\text{CHO}$.



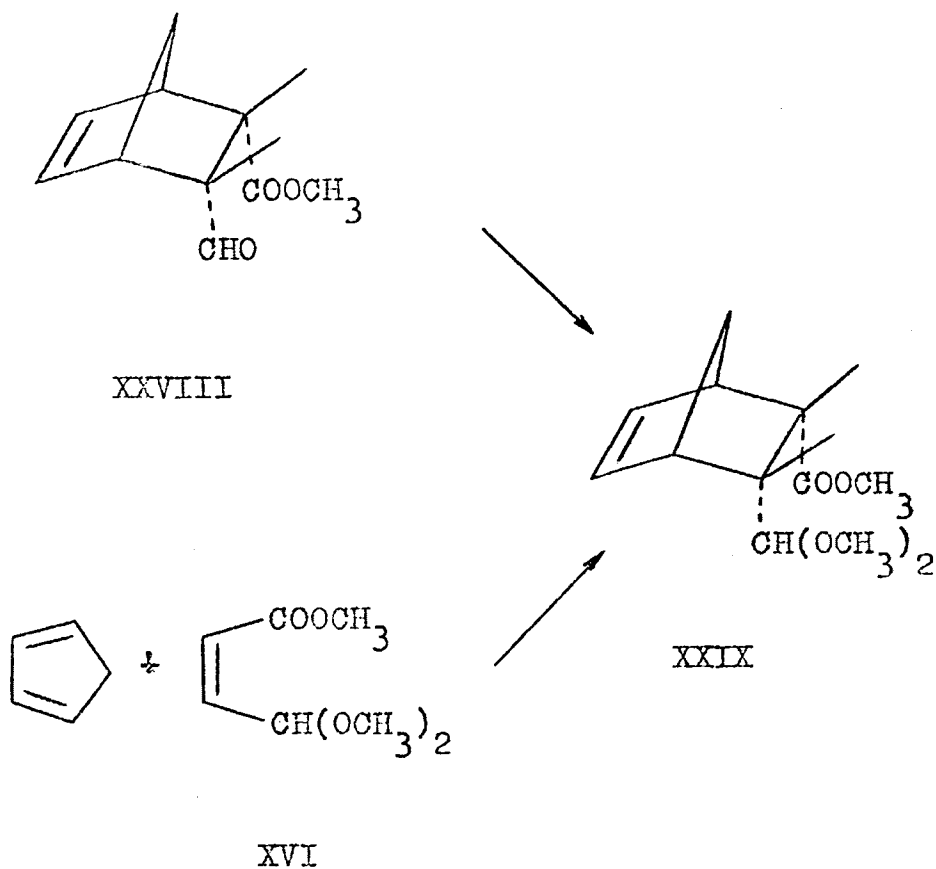
Además tiene la ventaja de que esterifica solo grupos ácidos y actúa, por tanto, sobre la forma abierta XXVII y no sobre la cíclica XXVI.

El producto de metilación estaba formado principalmente por el derivado endo-cis XXVIII, acompañado de una pequeña impureza de éster exo-cis.

La estructura abierta del éster normal XXVIII y la estereoquímica endo-cis ha sido confirmada por sus espectros de IR y RMN. El primero presenta bandas a 1736 y 2755 cm^{-1} que demuestran la presencia del grupo -CHO libre. La discusión de los espectros de RMN se hará conjuntamente en el apartado I.C.6 pg. 47.

3. Endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-hepten-6-carboxilato de metilo

Una vez obtenido el éster-aldehído endo-cis XXVIII, se ensayó la formación de su acetal por el método usual de acetalización.



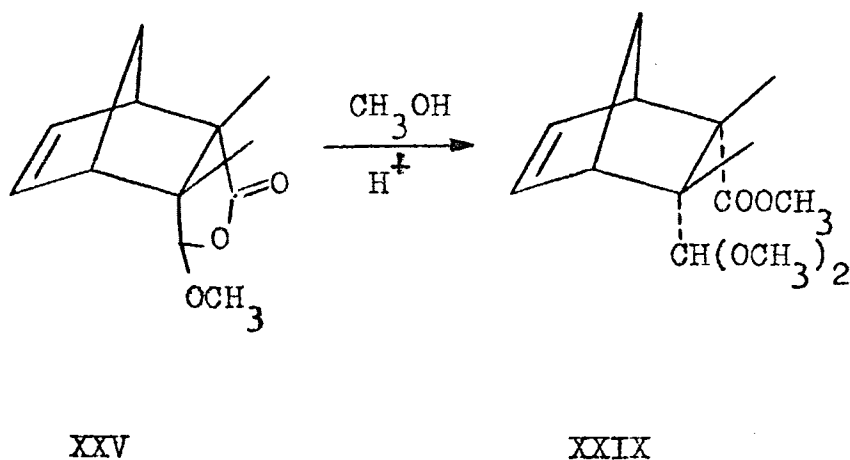
Era de esperar que en esta reacción no hubiera alteración de la estereoquímica, ya que existía el antecedente de que en la acetalización con ortoformiato de metilo del grupo aldehído del cis-2-formil-4-ciclohexen-1-carboxilato de metilo (26), se

conservaba la configuración cis del producto de partida. En nuestro caso, la acetalización de XXVIII se llevó a cabo empleando ortoformiato de metilo y un catalizador ácido suave (NO_3NH_4). La formación del acetal XXIX se comprueba por la desaparición de las bandas típicas de aldehído en el espectro IR.

En cuanto a su estereoquímica, se confirmó por RMN, (vease apartado I.C.6 pg. 47) y además porque el producto XXIX es idéntico al obtenido por reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el éster-acetal cis XVI, que se obtuvo según se detallará más adelante. Puesto que en la reacción Diels-Alder se forma preferentemente el aducto endo-cis, la estructura de XXIX queda así fijada inequívocamente.

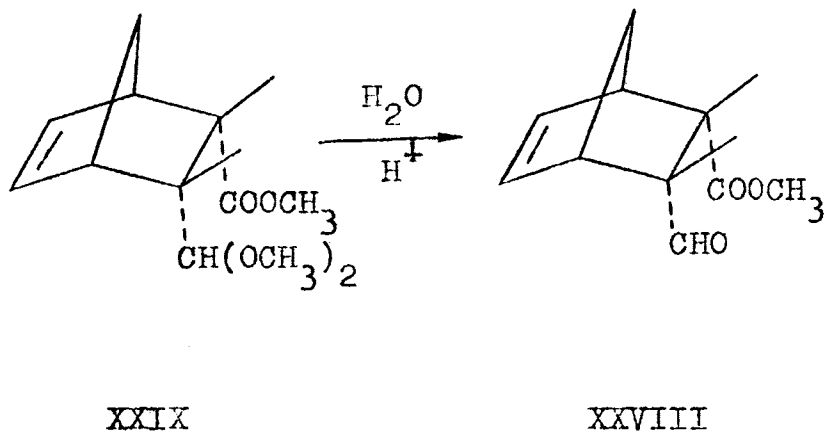
Según se indicará más adelante, se comprobó que la reacción del pseudoéster 3-formilacrílico VI con metanol, en medio ácido operando a temperatu

ra ambiente, conduce directamente al éster acetal XVI conservándose la configuración cis. Puesto que al operar en frío no hubo alteración de la estereoquímica, el método se ensayó en el aducto XXV. En efecto, llevando a cabo la reacción de XXV en metanol, en presencia de ácido sulfúrico, y operando a temperatura ambiente, se obtiene el producto esperado XXIX, que conserva la configuración endo-cis, de acuerdo con los espectros de IR y RMN, los cuales son idénticos a los



de los productos obtenidos, tanto por acetalización del aldehído-éster XXVIII, como por reacción Diels-Alder (XXIX).

Finalmente es de destacar que la hidrólisis ácida suave, operando en frío, del éster-acetal XXIX conduce al éster-aldehído XXVIII endo-cis, lo cual es una nueva demostración de que en estas con-

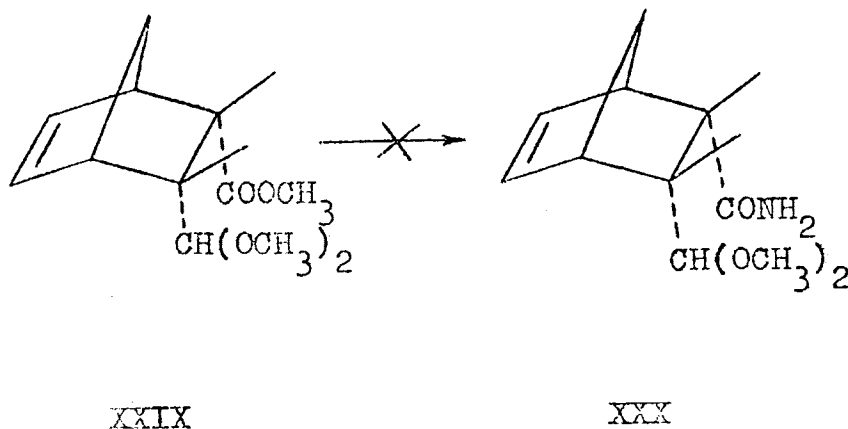


diciones no se altera la estereoquímica. La estereoquímica endo-cis del producto se demostró fundamen-

talmente, por la identidad de su espectro de RMN con el del producto obtenido anteriormente por metilación del ácido XXVII con diazometano.

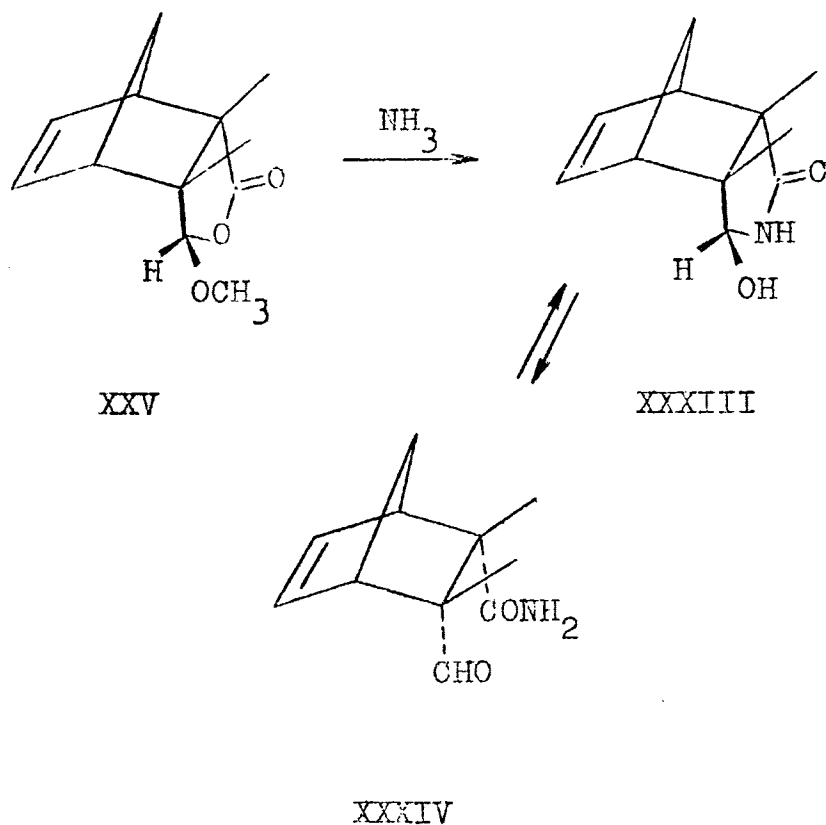
4. Ensayos de amonolisis

La amonolisis del éster-acetal XXIX era de esperar que diera lugar a la amida XXX. Sin embargo, cuando se intentó la amonolisis por reacción de XXIX con amoníaco concentrado, no fué posible comprobar



la formación de XXX. Posiblemente la dificultad de amonolisis sea debida a efectos estéricos que impidan el ataque nucleófilo del amoniaco.

A la vista de ello se intentó la amonolisis directamente sobre el aducto de pseudoéster XXV. La



amonolisis de XXV, por agitación con amoníaco concentrado a temperatura ambiente, conduce, después de eliminar el agua a presión reducida, a un sólido blanco de p.f. 173 °C cuya estructura se estudió con detalle.

Su espectro IR presenta bandas a 1684 y 1658 cm^{-1} asignables al grupo amido $-\text{CO}-\text{NH}-$ y no aparece en él ninguna otra banda carbonílica. La presencia del $-\text{NH}-$ se confirma por una absorción típica a 3195 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de tensión de este agrupamiento, pero en esta zona se presenta otra banda de $-\text{OH}$ a 3268 cm^{-1} , lo que hace suponer que ha habido sustitución del grupo $-\text{OCH}_3$ por un $-\text{OH}$. En efecto, estos hechos quedan confirmados por el espectro de RMN, en el que no aparece ninguna señal de protones aldehídicos ni de grupo metoxilo y en cambio se presenta una asignable a un protón $-\text{OH}$ (a $\tau = 4,33$ ppm) en forma de doblete ($J = 7$ Hz), lo que in-

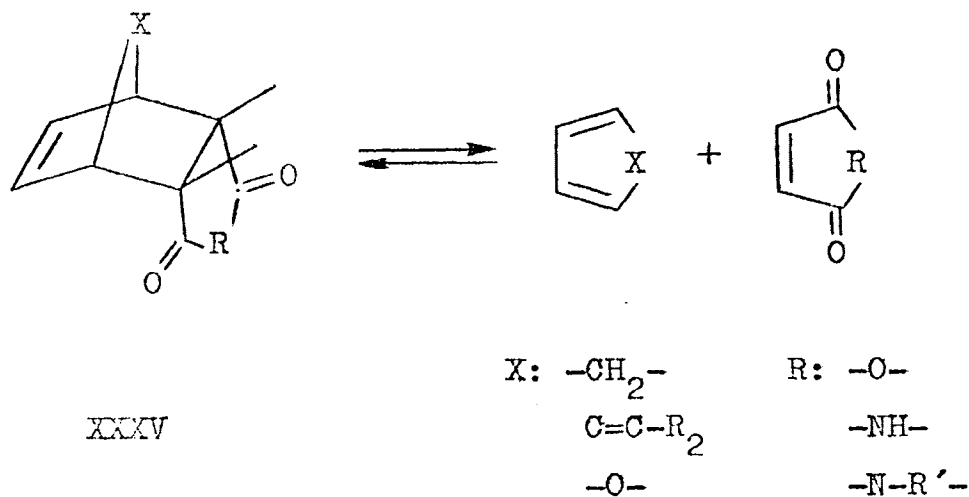
dica que está acoplado con un protón contiguo. El protón acoplado con el OH aparece a 5,58 τ , mientras que la presencia de un -NH- se confirma por una banda ensanchada que aparece a 2,14 τ . Estos datos estan de acuerdo con la presencia de un anillo cíclico de pirrolidinona como el presente en la estructura XXXIII.

Para confirmar esta estructura y las asignaciones anteriores, se obtuvo el espectro después de agitar con agua deuterada, con lo que desaparecen las señales de -NH- y -OH y la señal del protón contiguo al -OH pasa a ser un singulete.

Los datos espectroscópicos demuestran que la amonolisis ha tenido lugar, pero que el compuesto se halla predominantemente en su forma cíclica de hidroxilactama, indicando que la participación de la forma tautómera aldehído-amídica XXXIV es prácticamente insignificante.

5. Ensayos de síntesis retrodiénica

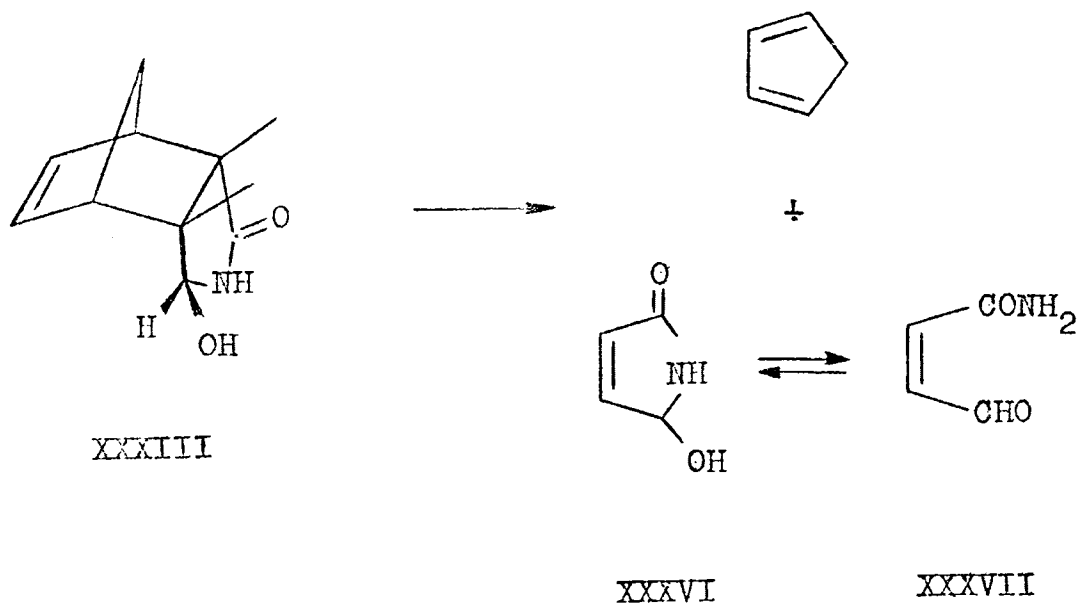
Se ha demostrado ampliamente (27) que la síntesis diénica es una reacción reversible. Los aductos formados son capaces de disociarse dando los componentes iniciales generalmente por calefacción a elevada temperatura:



La facilidad de esta reacción es diferente, dependiendo de la naturaleza de los aductos que han de disociarse. En especial los aductos bicíclicos

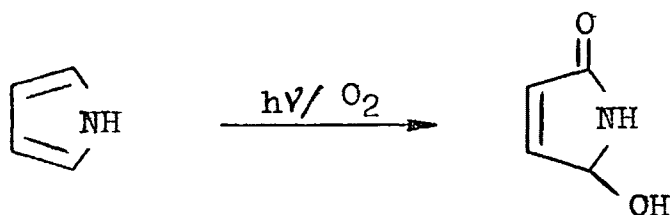
XXXV, procedentes de una síntesis diénica con furano y, en menor escala, los de ciclopentadieno, son especialmente fáciles de retrogradar.

A la vista de estos antecedentes (28) (29) (30) intentamos la posibilidad de que nuestro aducto XXXIII pudiera sufrir dicha disociación y obtener la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona (XXXVI), la cual podría estar en equilibrio con la forma abierta XXXVII, que



nos facilitaria la obtención de la cis-3-cianoacroleina.

La 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona había sido des
crita por P. de Mayo (31), que la obtuvo por adición
fotoquímica de oxígeno singulete al pirrol:

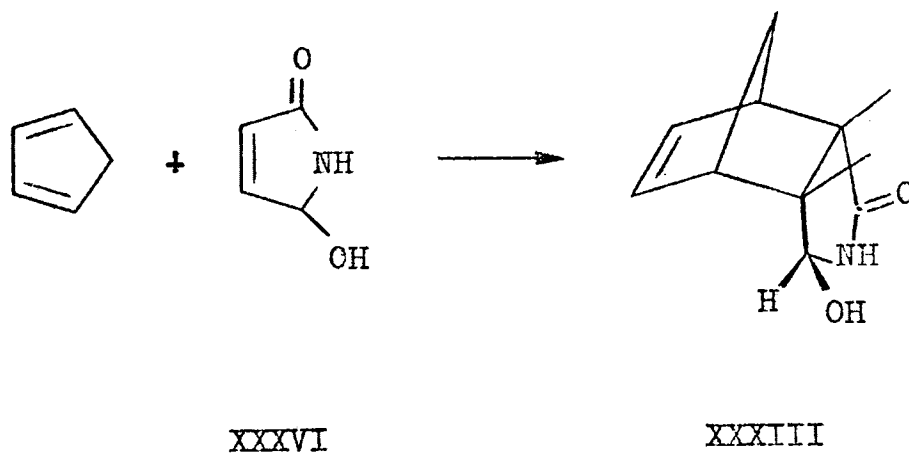


XXXVI

Por nuestra parte intentamos la disociación
del aducto XXXIII haciendo pasar vapores de éste, a
presión reducida, por un tubo calentado a temperatu-
ras que oscilan entre 210 y 380 °C. Sin embargo, en
ninguna de las condiciones ensayadas se logró la diso
ciación del aducto. Puesto que muy recientemente se

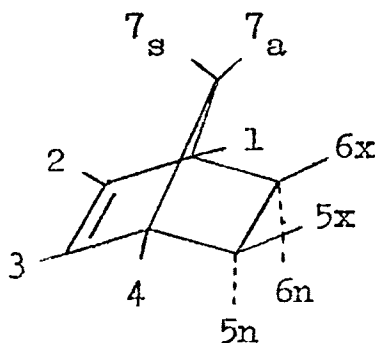
ha descrito que la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona se puede obtener fácilmente por amonolisis del pseudoéster VI (32) y existe preferentemente en la forma cíclica XXXVI, los ensayos se interrumpieron.

Sin embargo la estructura XXXIII se confirmó químicamente, ya que nuestro producto resultó ser idéntico al obtenido en una reacción Diels-Alder del ciclopentadieno y la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona (33).



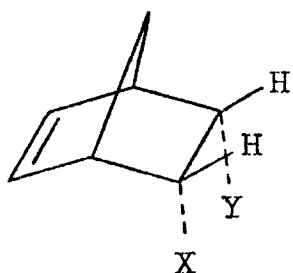
6. Estereoquímica de los aductos de ciclopentadieno

Los estudios sobre la estereoquímica de los aductos de ciclopentadieno se llevaron a cabo por resonancia magnética nuclear, que en este caso proporciona una valiosa información. En efecto, en el norborneno (biciclo[2,2,1]hepteno), debido a la rigidez de su esqueleto, la geometría de los H y sustituyentes en las diferentes posiciones es casi obligada. Como los efectos magnéticos (efectos de anisotropía, p. ej.) dependen fundamentalmente de la geometría de la molécula, se han logrado algunas correlaciones interesantes que permiten asignar las estructuras, en especial para los H en posiciones 5 y 6, exo y endo (5x, 6x, 5n, 6n).



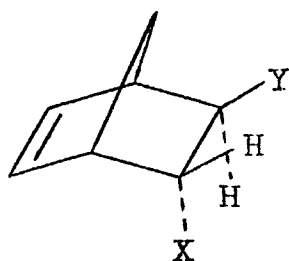
Así, en el norborneno y sus derivados parece totalmente general que los protones exo ($5x$, $6x$) resuenan a campo más bajo que los endo ($5n$, $6n$) (34) (35) (36). Esta regla puede extenderse a los protones de los sustituyentes existentes en dichas posiciones ($-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{COOCH}_3$, etc.) y en todos los casos estudiados anteriormente (25) (37) se ha encontrado que se cumple de forma semejante. En nuestro caso, todos los derivados estudiados poseen la estereoquímica endo-cis (A), lo cual se demuestra por la presencia de los dos protones H_{5x} y H_{6x} , que como protones exo que son aparecen a campo más bajo que en el correspondiente derivado exo-cis (B) (en el que aparecen los H_{5n} y H_{6n} a campo alto). Como también han sido preparados en casi todos los casos todos los estereoisómeros (25), endo-cis (A), exo-cis (B), y los dos trans (C y D), la decisión es fácil de realizar

basándose en la posición de las señales de los protones correspondientes a los sustituyentes (-CHO, -COOR



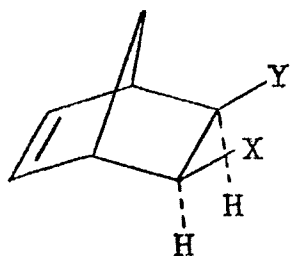
(A)

Endo-cis



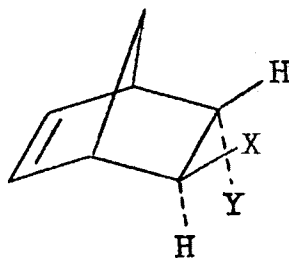
(C)

Trans



(B)

Exo-cis



(D)

Trans

-CH(OCH₃)₂, etc.), los cuales son más fáciles de asignar

nar. En la tabla I se resumen algunos datos de los es
pectros de RMN de dichos estereoisómeros.

TABLA I

Señales en RMN de los distintos protones
de los sustituyentes en aductos de ciclo
pentadieno^a

Tipo de estereo- isómero	X = -CH <u>O</u>		Y = -COOCH <u>3</u>		X=-CH(OCH <u>3</u>) ₂	
	5n	5x	6n	6x	5n	5x
A	0,80d	-	6,44	-		
B	-	0,49d	-	6,38		
C	0,54s	-	-	6,34		
D	-	0,24s	6,42	-		
A			6,48	-	6,02d	-
C			-	6,37	b	-
D			6,44	-	-	5,85d

^a Valores τ , en CCl_4 , utilizando TMS como
referencia interna.

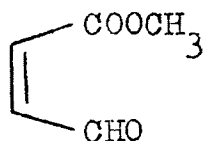
^b Señal oculta.

En general se observa que hay una diferencia apreciable entre el desplazamiento químico de los protones de sustituyentes exo y endo. Para un mismo tipo de estereoisómeros, la diferencia entre protones de agrupamientos -CHO endo y exo es del orden de 0,30 ppm., pudiendo distinguirse claramente entre isómeros endo-cis y exo-cis (A y B) ó entre los dos isómeros trans (C y D). También se observan diferencias en los grupos -COOCH_3 y $\text{-CH(OCH}_3)_2$, aunque en estos casos son mucho menores. De todos modos como se dispone de datos de casi todos los estereoisómeros, las asignaciones son inmediatas.

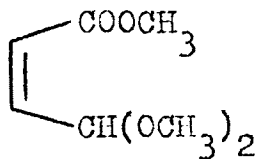
Otro factor interesante es el hecho de que los protones aldehídicos en los isómeros cis aparecen desdoblados por el proton en C_5 , mientras que en los isómeros trans no se observa este acoplamiento.

II. SINTESIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA

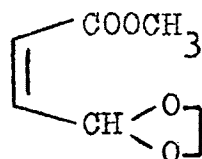
El método empleado para la obtención de la trans-3-cianoacroleina a partir del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (trans), llevada a cabo por Farifia y Victory (15), podría ser de aplicación en nuestro caso para la preparación de la cis-3-cianoacroleina partiendo del 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (cis), siguiendo una serie de transformaciones análogas y siempre y cuando dichos procesos no supusieran una alteración de la configuración cis inicial.



XXXIX



XVI



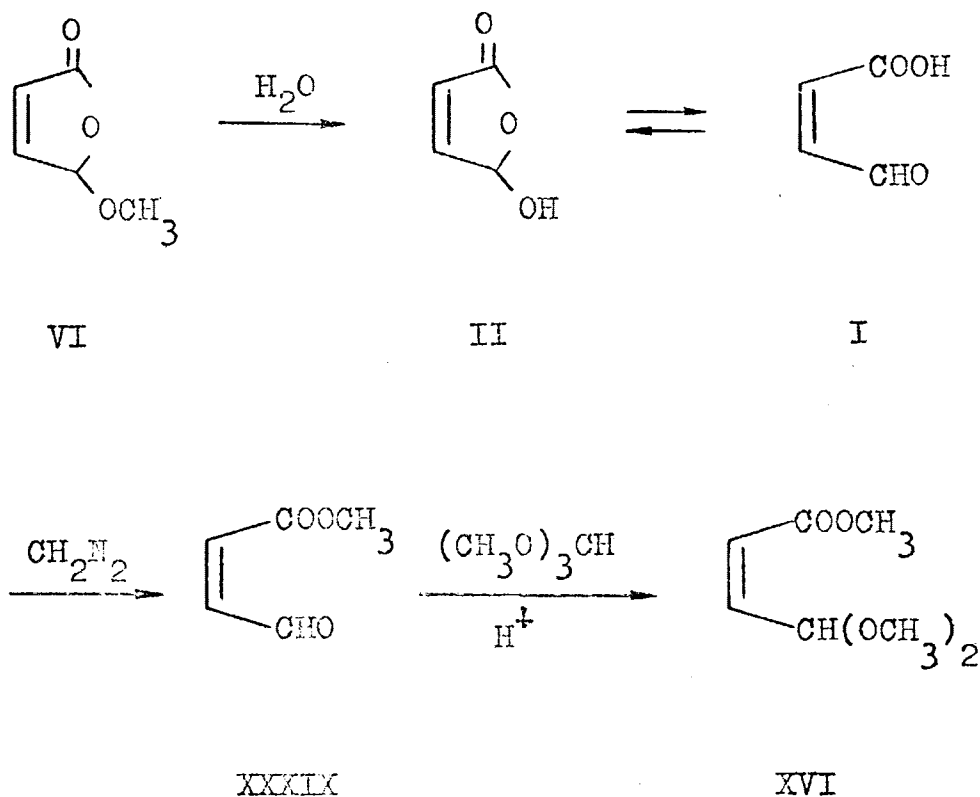
XL

las que no hubiera isomerización a la forma trans, y finalmente se estudió la obtención de acetales cíclicos (XL), en reacciones de transacetalización.

1. A partir del ácido cis-3-formilacrílico

El pseudoéster VI se hidroliza fácilmente por simple ebullición con agua (5), produciendo el correspondiente ácido cis (I), acompañado de pequeñas cantidades de ácido trans (III). El ácido cis (I), aunque puede existir en dos formas tautómeras diferen

tes (I y II), tal como se ha indicado en la introducción, existe predominantemente como hidroxi-lactona (II). Sin embargo, la reacción con diazometano transcurre a través de su forma abierta I, dando lugar al éster normal cis (XXXIX).



El rendimiento de la reacción disminuye, sin embargo debido a una reacción secundaria que da lugar a una cicloadición 1,3-dipolar del diazometano al doble enlace del éster formilacrílico, que actúa como dipolarófilo. Por ello se modificó el método operatorio para disminuir en lo posible esta reacción secundaria.

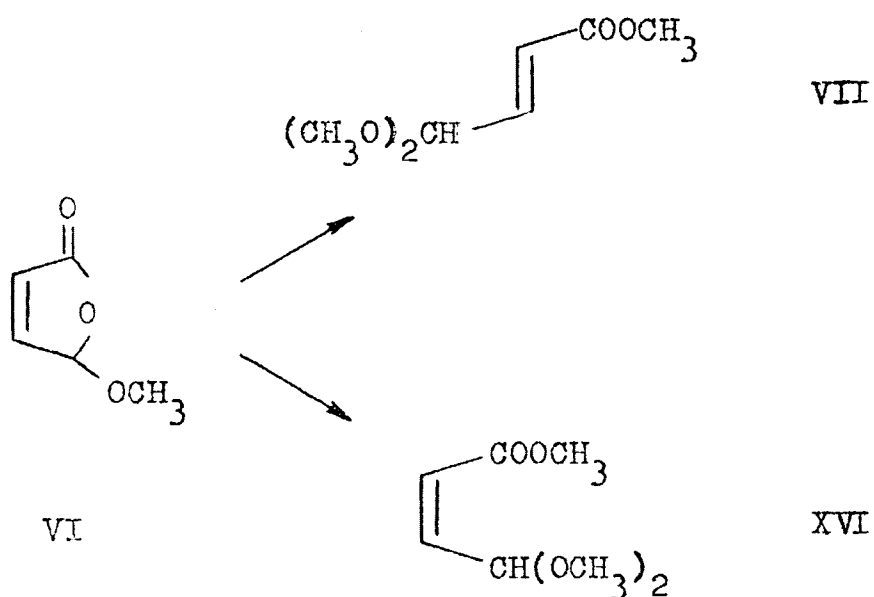
Por acetalización de este producto en condiciones suaves se llegó al éster-acetal (XVI), conservando la configuración cis del producto de partida. Para ello se trató al éster-aldehído con ortoformiato de metilo, en presencia de un catalizador ácido débil, como el nitrato amónico, manteniendo la mezcla a reflujo durante una hora. Por destilación se obtuvo el acetal deseado (XVI). La acetalización se comprobó por su espectro infrarrojo, que presenta una banda intensa a 1730 cm^{-1} , característica de C=O

éster conjugado, mientras que estan ausentes las correspondientes al grupo aldehído libre. La estructura cis se confirmó por RMN, según se tratará con detalle en el apartado II.C. pg. 77.

2. Por apertura directa del pseudoéster 3-formilacrílico

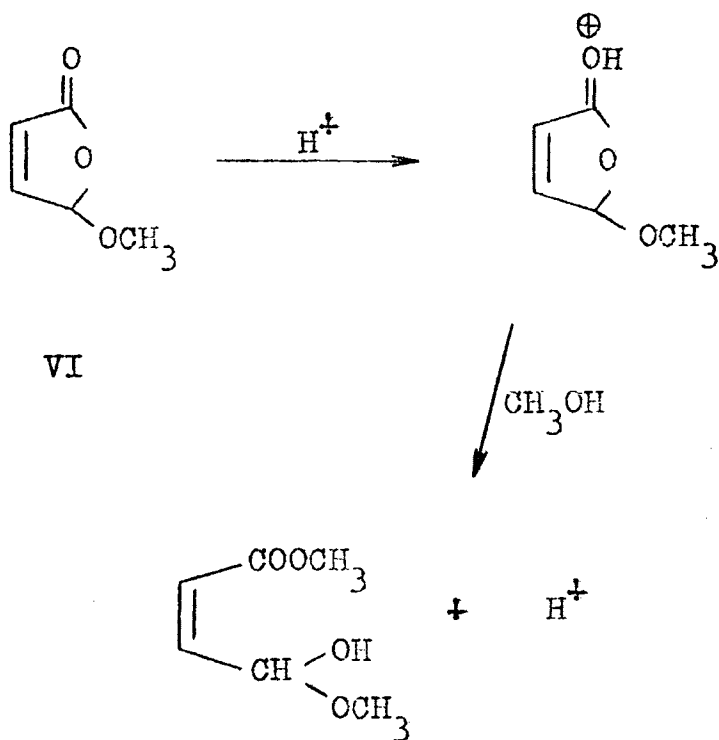
De acuerdo con resultados anteriores (8) (15), la reacción del pseudoéster cis-3-formilacrílico VI con metanol, en presencia de un catalizador ácido conduce al acetal trans-3-formilacrílico (VII). Sin embargo, hemos encontrado que, dependiendo de las condiciones de la reacción, puede lograrse la formación del isómero trans VII ó bien conservarse la configuración cis, dando XVI. Así el, 4,4-dimetroxicrotonato de metilo se obtiene cuando se lleva a

cabo la reacción en caliente, mientras que, operando a temperatura ambiente, se obtiene fundamentalmente el 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI).

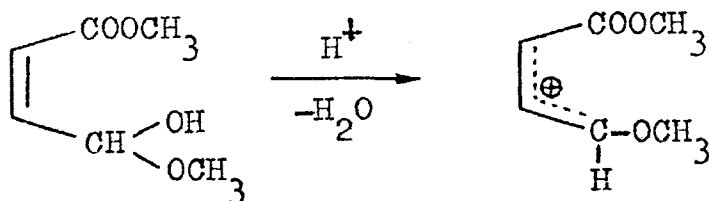


La formación del acetal trans (VII) a partir del pseudoéster VI fué estudiada con detalle por Fariña y Victory (15). De acuerdo con estos trabajos, el pseudoéster reacciona con el alcohol, en presencia

de un catalizador ácido, con apertura del anillo lac
tónico y formación de un semiacetal:



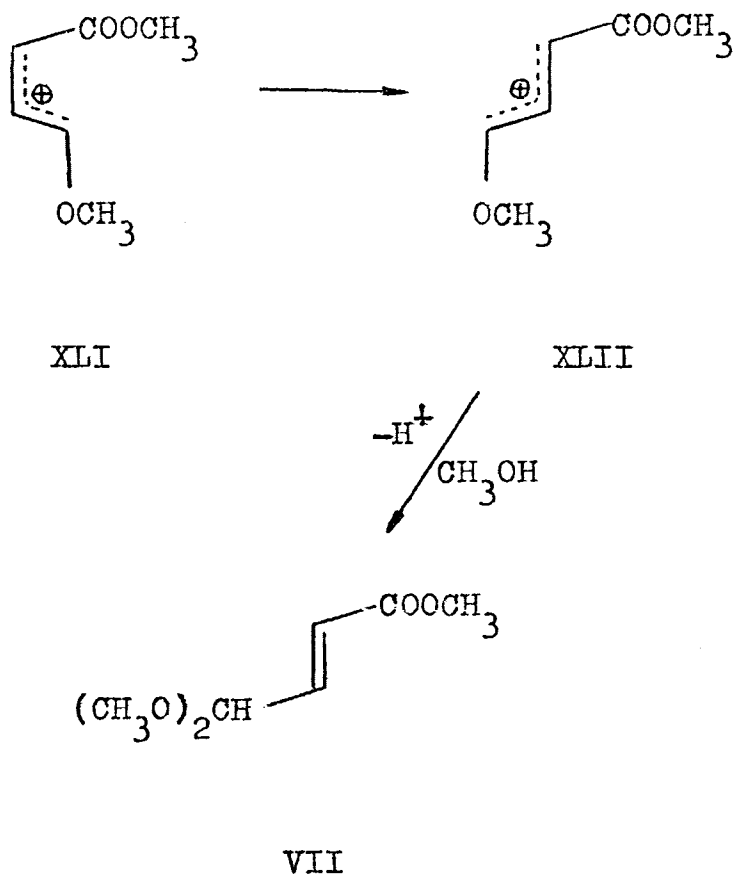
el cual continua reaccionando en presencia de un ca-
talizador ácido formando un catión de tipo alílico:



XLI

La formación del acetal VII se interpreta por ataque nucleófilo del metanol al catión alílico (XLI) y su configuración trans quedó plenamente confirmada por su espectro de RMN (15), en el que las señales de los protones olefínicos presentan un acoplamiento típico de 2H en trans ($J = 15,9$ Hz).

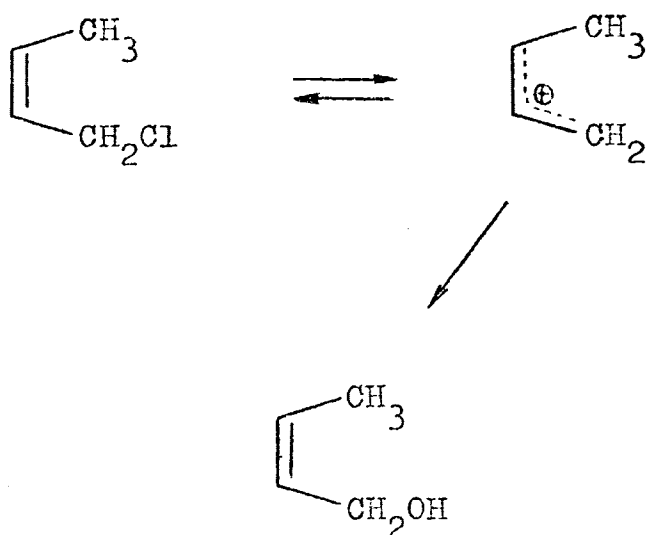
Ahora bien, durante el proceso ha tenido que producirse la isomerización del catión alílico cis (XLI) a trans (XLII), probablemente al operar a reflujo.



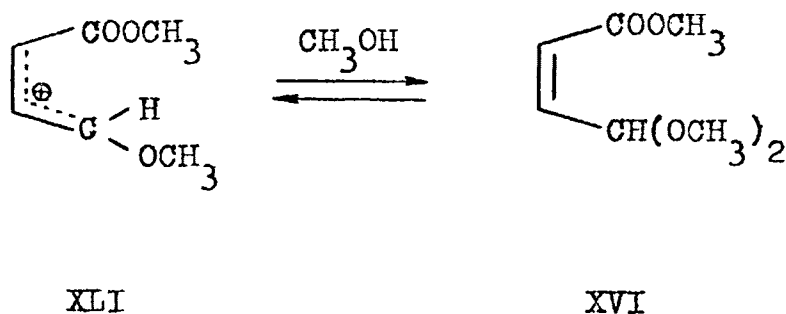
La obtención del correspondiente isómero cis, el 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI), se consiguió, en cambio, operando a temperatura ambiente en presencia de ácido. La reacción sigue un proceso paralelo al que se acaba de describir, pero con -

servándose la configuración cis del producto de partida, lo que exige asimismo que el catión alílico cis inicialmente formado no se altere.

La conservación de la configuración en cationes alílicos ha sido descrita en diversas ocasiones (38). Así, Winstein y col. (39), encuentran que en la hidrólisis del cloruro de cis-crotilo se conserva la configuración inicial cis en más del 99 % obteniéndose el alcohol cis-crotilico



XVI se forma por ataque nucleófilo del metanol al ca
tión alílico (XLI), que conserva la configuración
cis, sin que se produzca la posible isomerización a
trans en las condiciones suaves de la reacción.

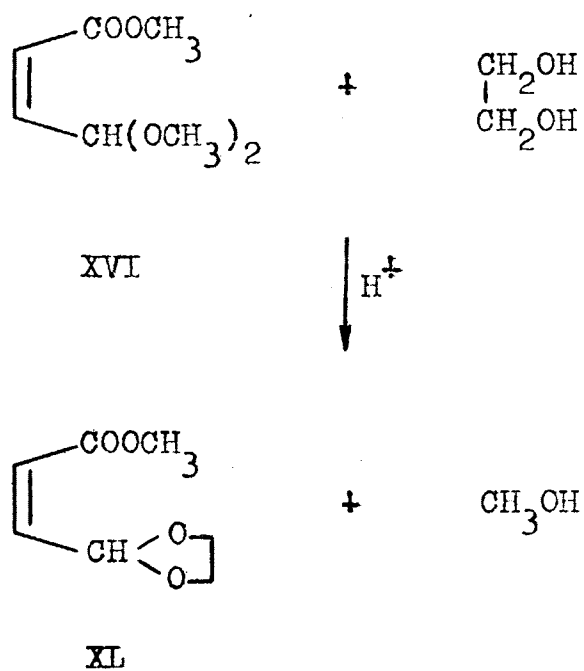


3. Por reacción de transacetalización

Para la obtención de etilendioxiderivados,
que se ensayaron en la síntesis que nos habíamos pro

puesto, se utilizó también la reacción de intercambio de grupos alcoxilo, que tiene lugar al tratar un acetal con exceso de otro alcohol, en presencia de un catalizador ácido.

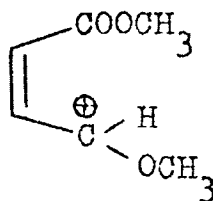
Así, la preparación del acetal cíclico XL (42), se llevó a cabo utilizando como producto de partida el 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI) y realizando la interconversión con exceso de etilenglicol y en presencia de trazas de ácido. La reac -



ción es rápida y, a temperatura ambiente, conduce al acetal cíclico esperado, en forma de un líquido incoloro de p.e. 96 °C/14 mm. . Es un compuesto muy estable, cuyos espectros de IR y RMN nos indican que no se ha alterado la estereoquímica cis del sistema acrílico sustituido, XL .

Tampoco se produce la transesterificación en las condiciones utilizadas.

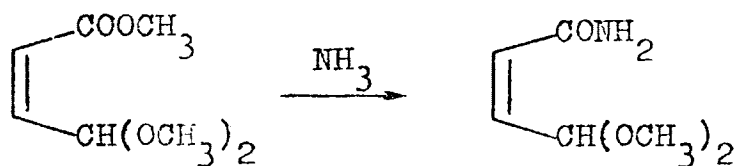
Esta reacción confirma asimismo que en estas condiciones se conserva la configuración cis de los cationes alílicos del tipo



que se formarán también en este caso como intermedios.

B. Transformación en cis-3-cianoacroleína

1. Obtención de acetales de la 3-formilcrotona-
mida



XVI

XXXVIII

Entre los diferentes métodos de obtención de amidas a partir de derivados de ácidos, hemos elegido la amonólisis directa del éster, ya que al operar en medio básico deja inalterado el grupo acetal. Por otra parte existía el precedente de que dicha reacción se había aplicado anteriormente para la obtención de

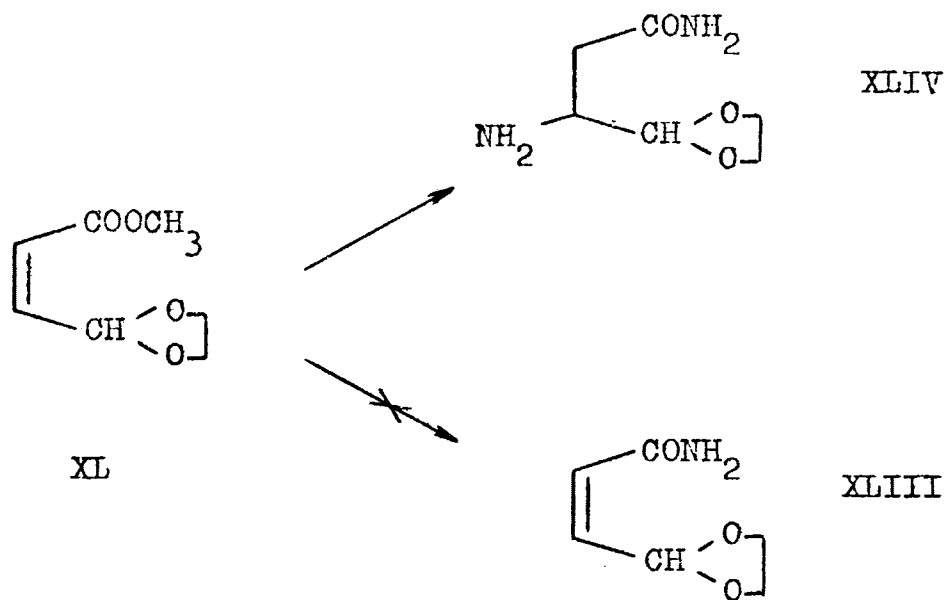
la 4,4-dietoxicrotonamida (XIV) (15).

En nuestro caso la amonolisis es total comprobándose por cromatografía en fase gaseosa la desaparición total del producto de partida al cabo de 5-6 horas. La amida se obtiene en forma de un sólido blanco de p.f. 26 °C, pero la gran solubilidad de la amida en agua, su tendencia a polimerizarse, y otros factores no conocidos, son causa de que el rendimiento práctico de esta fase no sea nunca superior a un 40 %.

En vista de la dificultad que ofrecía el aislamiento y purificación de la amida que acabamos de describir, ensayamos la amonolisis de un acetal cíclico como XL, pensando que al tener un sistema más rígido, podría aumentar la insolubilidad de la amida facilitando su separación.

La formación de la amida se realizó de una

forma semejante a la empleada en la amonolisis del éster-acetal (XVI), es decir por agitación del éster acetal cíclico con amoníaco concentrado. Después de varias horas a temperatura ambiente, por extracción con cloroformo, se obtiene un sólido de p.f. 114 °C cuyo microanálisis y espectro de RMN indica que no solo ha habido formación de amida, sino que además ha tenido lugar una adición de amoníaco al sistema



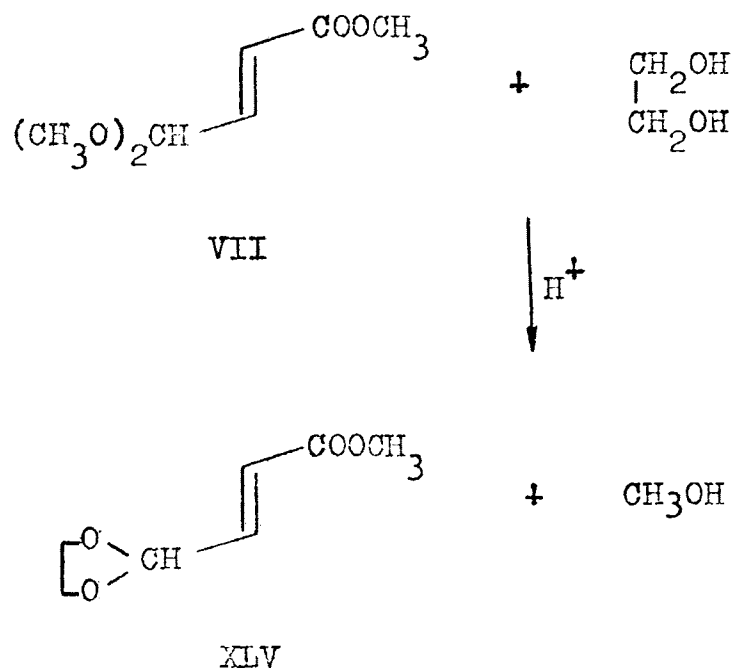
conjugado $C=C-C=O$ dando lugar a la estructura XLIV y no a la XLIII como nosotros esperabamos.

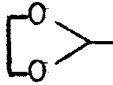
En efecto, el espectro de RMN nos indica claramente la estructura de XLIV puesto que ya no aparecen los protones de tipo olefínico y sí una señal a $\tau = 7,83$ correspondiente a los 2H del C_2 y otra en forma de multiplete centrado a un valor de $6,97\tau$ asignable a un solo proton, el del C_3 , acoplado con el protón acetálico y los dos protones en C_2 . Por otro lado, la presencia del grupo amido se confirma por dos señales características a $2,60$ y $3,22\tau$ y la existencia de un grupo $-NH_2$ por una señal ensanchada a $8,54\tau$ correspondiente a 2H. Estas últimas señales desaparecen además por agitación con D_2O .

La adición simultánea de amoníaco al doble enlace no permitió el empleo de este compuesto en la síntesis de la cis-3-cianoacroleína. Pero sin embar-

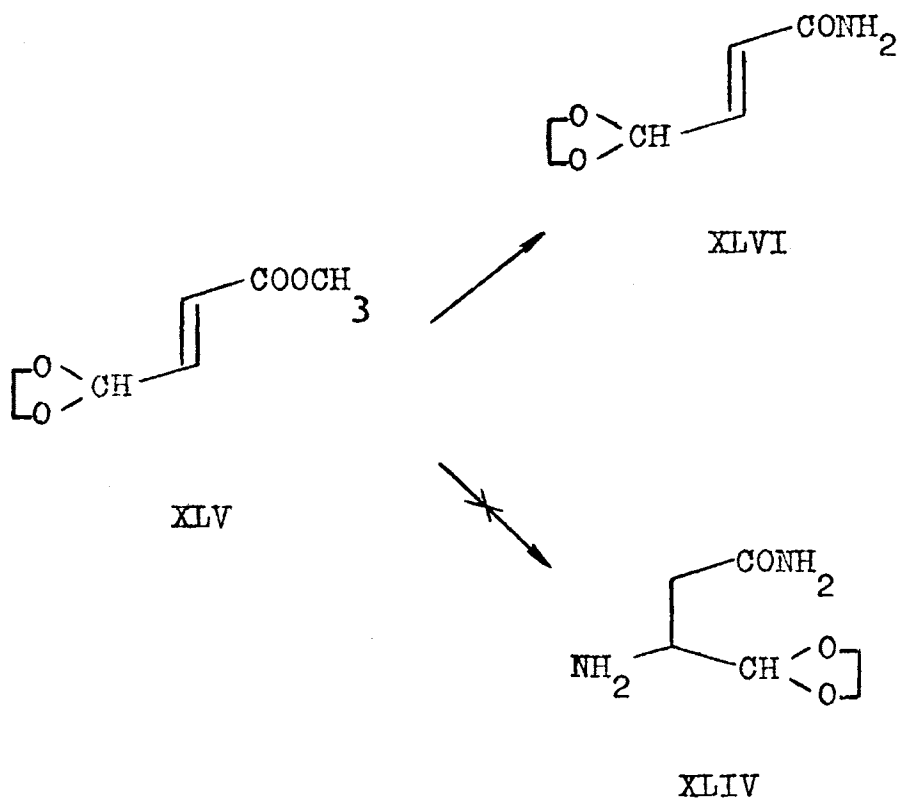
go, quisimos comprobar si dicha adición era característica del acetal cíclico cis ó se daba también en el etilendioxiacetal trans.

La obtención del acetal cíclico del trans-3-formilacrilato de metilo (XLV), se llevó a cabo de la misma forma que para la obtención del compuesto cis (XL), pero utilizando como producto de partida el 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (VII):



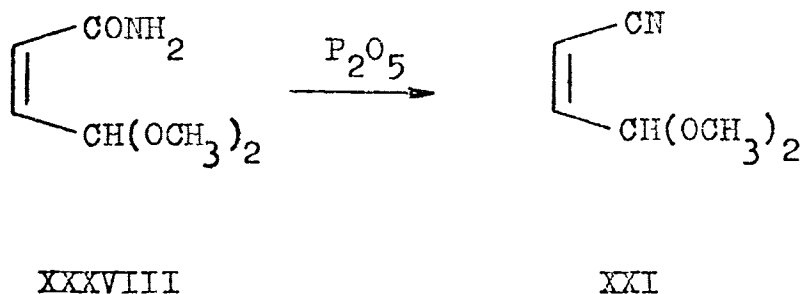
El espectro de RMN indica claramente que se trata del compuesto XLV, puesto que se conservan las señales de los protones olefínicos con un fuerte acoplamiento ($J_{2-3} = 16 \text{ Hz}$), típico de protones en trans, y aparece una nueva señal a un valor de 6,05 asignable a los 4H que corresponden al grupo 

Obtenido el compuesto puro, se ensayó su a monólisis de la forma acostumbrada, con el fin de



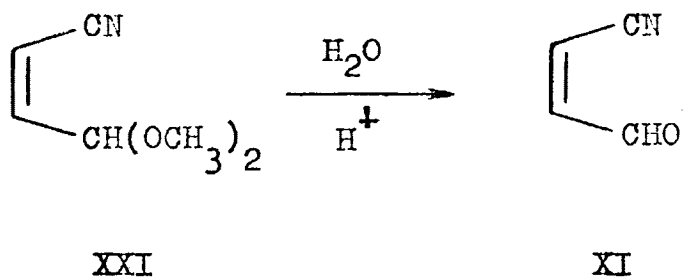
comprobar si en este caso había también adición de amoníaco al doble enlace. Realizada la amonólisis se obtuvo un sólido blanco de p.f. 83-84 °C, que al ser analizado por espectroscopía de RMN resultó ser la amida trans- α, β -insaturada XLVI, sin que en este caso tenga lugar la adición de amoníaco al doble enlace. Esto parece indicar que en la adición conjugada de amoníaco al etilendioxiacetal cis (XLIV) juegan un papel importante los efectos estéricos.

2. Obtención de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo (XXI)



La deshidratación de la amida se consigue por calefacción con pentóxido de fósforo. La amida se disuelve en benceno y se añade un exceso de trietilamina, destilada asimismo sobre pentóxido de fósforo. Se obtiene así el correspondiente nitrilo cis, compuesto muy estable. El rendimiento de la reacción oscila entre el 30-40 %.

3. Obtención de cis-3-cianoacroleina (XI)



Esta fase es difícil, ya que transcurre con la formación intermedia de un catión alílico, que, como ya se ha indicado en diversas fases de nuestra síntesis, puede dar lugar a una isomerización cis-trans. Por otra parte, la gran reactividad del producto formado hace que el rendimiento en cis-3-cianoacroleína sea bajo (del orden del 25 %) y menor que en el caso de su isómero trans.

La hidrólisis selectiva del grupo acetal en presencia de un grupo nitrilo no tiene dificultad, mediante el tratamiento con ácido sulfúrico LN a temperatura ambiente y fuerte agitación en atmósfera de N_2 durante dos horas y media. Se obtiene así un compuesto muy reactivo que puede oxidarse y polimerizarse rápidamente en caliente, por lo que es conveniente prepararlo inmediatamente antes de su empleo en síntesis.

C. Estructura de los derivados 3-formilacrílicos

El estudio de la estructura de los derivados 3-formilacrílicos se ha llevado a cabo por resonancia magnética nuclear, así como por espectroscopía en el IR. En efecto, el diferenciar un derivado etilénico cis-disustituido de uno trans, no es difícil basándose en los valores de las constantes de acoplamiento J de los respectivos protones olefínicos. Es sabido que la constante de acoplamiento J entre protones cis tiene un valor inferior ($J_{cis} = 5 - 14$ Hz) a la correspondiente a protones trans ($J_{trans} = 12 - 18$ Hz) y, de acuerdo con trabajos anteriores, en ácidos y ésteres α, β -no saturados (43), amidas α, β no saturadas (44) y otros, sabemos que dicha constante de acoplamiento, aunque viene influenciada por la diferente electronegatividad de los sustituyentes, tiene siempre un valor mas bajo para los H cis, que para los trans.

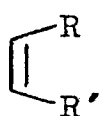
Así en los derivados acrílicos 3-sustituídos, obtenidos por nosotros, es totalmente general este hecho, lo cual puede comprobarse en la tabla II donde se resumen los resultados obtenidos por nosotros en los espectros de RMN de derivados cis y se comparan con los respectivos isómeros trans, preparados con este objeto.

Puede observarse que los acoplamientos J_{cis} oscilan en nuestro caso entre 8-12 Hz, mientras que los J_{trans} son del orden de 14-17 Hz, siendo la diferencia $J_{trans} - J_{cis}$ del orden de 5-6 Hz, suficiente para decidir en cualquier caso.

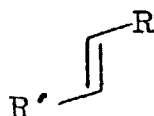
Se observa además que los desplazamientos químicos de los protones olefinicos en C_2 y C_3 se hallan mucho más próximos en los isómeros cis que en los trans, debido probablemente a que los protones en C_3 en derivados trans están sometidos al efecto de

TABLA II

Señales de protones olefínicos, aldehídicos y
acetálicos, en RMN en derivados 3-formilácri-
licos



cis



trans

Sustituyente		Isómero	Desplazamiento τ (ppm)			Cte. J (Hz)
R	R'		en C ₂	en C ₃	en C ₄	J ₂₋₃
-COOCH ₃	-CH(OCH ₃) ₂	cis	4,08	3,85	4,23	10
		trans	3,85	3,23	5,06	15,9
-COOCH ₃	-CH < ⁰ / ₀]	trans	3,90	3,23	4,58	16
-CONH ₂	-CH(OCH ₃) ₂	cis	3,90	4,02	4,38	8,4
		trans	3,80	3,29	5,06	14,7
-CONH ₂	-CH < ⁰ / ₀]	trans	3,79	3,25	4,51	15,3
-CN	-CH(OCH ₃) ₂	cis	4,43	3,57	4,88	11,6
		trans	4,27	3,42	5,08	16,6
-CN	-CHO	cis	3,52	3,31	-0,13	11,4
		trans	3,51	3,11	0,37	16,9

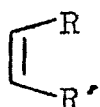
anisotropía del sustituyente en C_2 y aparecen siempre a campo más bajo que en los isómeros cis.

Por otro lado, los ésteres cis y trans-3-formilacrílicos y sus derivados se diferencian también en su espectro IR. Así, aunque los espectros IR de los derivados cis son muy análogos a los del trans, presentan una banda muy intensa hacia $770-830\text{ cm}^{-1}$, que se puede atribuir a las vibraciones de deformación fuera del plano de los hidrógenos en cis. Este máximo se halla desplazado respecto de la posición que ocupa ordinariamente ($665-730\text{ cm}^{-1}$) en compuestos etilénicos con 2H en cis, pero ya existen antecedentes de compuestos carbonílicos conjugados que lo presentan en esa zona (45). Así, Escobar, Farfán y Sañudo (6) han comprobado que esa banda en la zona $820-830\text{ cm}^{-1}$ aparece en todos los compuestos cis-3-formilacrílicos preparados por ellos y no se presenta, en cambio en los derivados de la serie trans, en los que se observa claramen

TABLA III

Datos en el espectro IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹)
en sistemas de derivados 3-formila -

crílicos



cis



trans

Sustituyentes		Isómero	-HC=CH-	
R	R'		cis	trans
-COOCH ₃	-CH(OCH ₃) ₂	cis	829	-
		trans	-	990
-COOCH ₃	-CH< ⁰ ₀]	cis	833	-
		trans	-	966
-CONH ₂	-CH(OCH ₃) ₂	cis	828	-
		trans	-	982
-CONH ₂	-CH< ⁰ ₀]	trans	-	993
-CN	-CH(OCH ₃) ₂	cis	770	-
		trans	-	982
-CN	-CHO	cis	775	-
		trans	-	980

te una banda hacia 980 cm^{-1} característica de una vi
bración de deformación fuera del plano de 2H en trans.

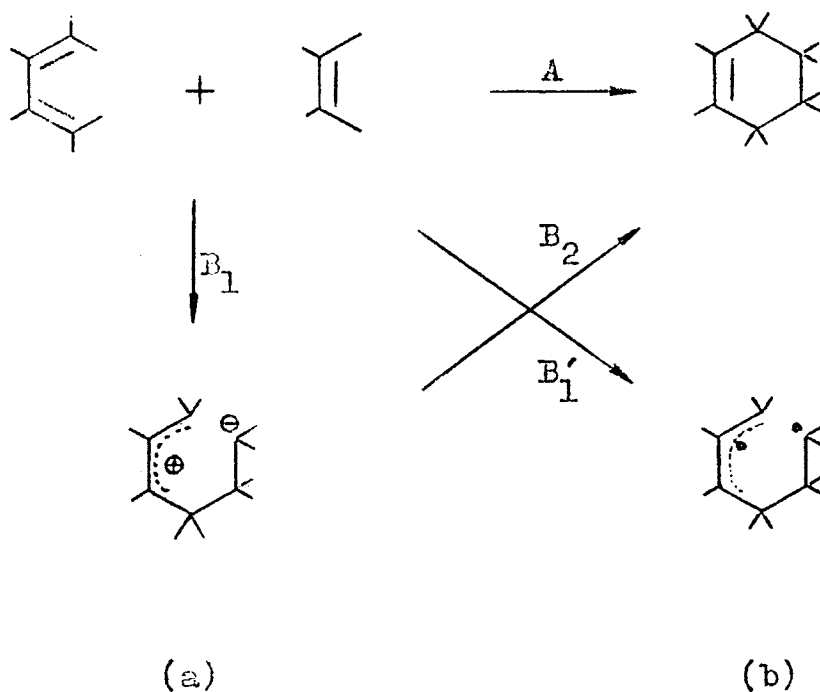
III. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LA CIS-3-CIANO
ACROLEINA Y SU ACETAL DIMETILICO EN LA REAC-
CION DIELS-ALDER

Introducción

La reacción Diels-Alder es una de las reacciones de cicloadición más ampliamente utilizadas en química orgánica (46). En esta reacción un 1,3-dieno reacciona con un filodieno olefínico ó acetilénico para formar un aducto que posee un anillo hidroaromático de seis miembros. En la reacción se forman dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π de los

productos de partida (47) (48).

La reacción en principio, puede seguir diferentes mecanismos. En primer lugar los nuevos enlaces σ entre los dos reactivos pueden formarse simultáneamente, en un mecanismo concertado de cuatro centros, como el indicado en A, en el que solamente hay un estado de transición.



Otra posibilidad es que los dos enlaces se forman en dos pasos sucesivos, lo que supondría la existencia de dos estados de transición con un intermedio "zwitteriónico" (a) ó un intermedio de tipo birradical (b).

En general la reacción tiene lugar con facilidad por simple mezcla de los componentes ó por una calefacción suave en un disolvente adecuado, aunque en algunos casos, es necesario usar condiciones más enérgicas. Recientemente se ha comprobado, sin embargo, que muchas reacciones de Diels-Alder son aceleradas por catalizadores del tipo de los ácidos de Lewis (48) (49) (50). La acción del catalizador, se supone que es debida a la formación de un complejo entre el ácido de Lewis y los grupos polares del filodieno.

De todos modos la abundante información ex

perimental acumulada y, en especial, los resultados sobre la estereoquímica de la reacción, van en apoyo de un mecanismo de tipo concertado como el indicado en A. De acuerdo con ello, para que la síntesis diénica tenga lugar, el dieno ha de adoptar la configuración cisoide; los cuatro carbonos del mismo que intervienen en la reacción han de hallarse en un plano y el filodieno, al acercarse al dieno, ha de ocupar un plano paralelo al definido por los cuatro carbonos del último.

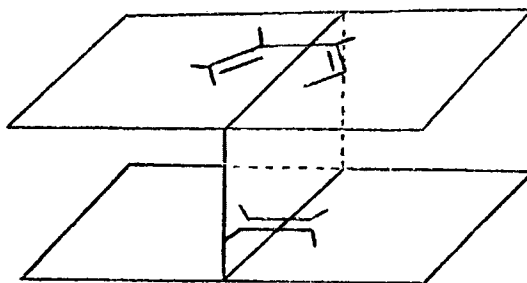


Fig. 3

Reglas de Alder

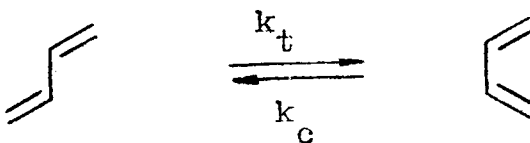
Los principios fundamentales que rigen la síntesis diénica fueron enunciados por Alder (51), si bien se han modificado posteriormente para incorporar mejor las aportaciones de otros investigadores. La reacción de Diels-Alder transcurre de acuerdo con estas reglas semiempíricas, que pueden justificarse razonablemente a la luz de una consideración general sobre la geometría de los reactivos y del estado de transición.

1. Influencia de la conformación

De acuerdo con el mecanismo generalmente aceptado para la reacción Diels-Alder, que es el concertado del tipo A, el dieno ha de adoptar necesaria-

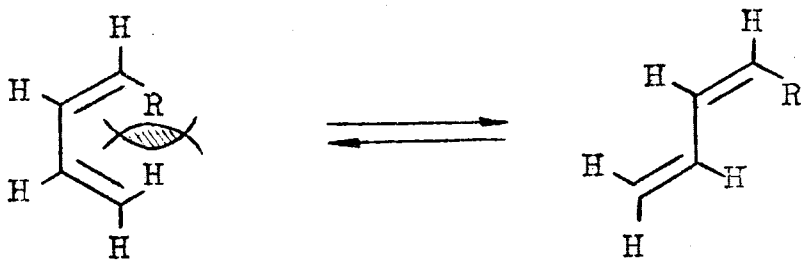
mente la conformación s-cis, ya que para llegar al estado de transición el dieno y filodieno han de orientarse en la forma indicada en la figura 3.

Los dienos acíclicos son excelentes reactivos en el proceso y frecuentemente los aductos se obtienen casi cuantitativamente. Sin embargo en el butadieno y sus derivados alquílicos sencillos normalmente predomina la conformación transoide (52) (53) (54), que es la de menor contenido energético, y, por tanto, para que la reacción transcurra, ha de transformarse previamente en la conformación cisoide, menos estable, pero que es la única capaz de tomar parte en la síntesis diénica (55) (56).



Los sustituyentes existentes en el dieno influyen entonces sobre la reacción de cicloadición no solo por su naturaleza electrónica, sino también por el posible desplazamiento del equilibrio conformacional, e incluso en algún caso pueden dificultar estéricamente la interconversión ó aún impedirla por completo.

Así, p. ej., los butadienos cis-1-sustituidos son mucho menos reactivos que los respectivos isómeros trans-1-sustituidos.



Por su parte los dienos cíclicos, de reducido número de carbonos, son necesariamente cisoides y además rígidos por lo que resultan en principio sistemas diénicos ideales. Así, el ciclopentadieno, que además de ser rígidamente cisoides es rigurosamente plano, constituye en consecuencia el mejor dieno conocido. El ciclohexadieno, asimismo rígidamente cisoides, ya no es perfectamente plano, y este inconveniente puede ser aún mayor en otros dienos cíclicos.

2. Regla de adición cis

En la reacción de Diels-Alder el ataque de los carbonos del filodieno sobre los carbonos 1 y 4 del dieno tiene lugar siempre desde el mismo semiespacio respecto del plano definido por los cuatro carbonos de dicho dieno. Como consecuencia la disposición

estérica de los sustituyentes en el filodieno y en el dieno se conserva en el aducto. Este hecho fué formulado por Alder y Stein (51) como el "principio cis".

Modernamente estas implicaciones estereoquímicas resultan de consideraciones sobre la simetría de orbitales (57) y se dice que la reacción Diels-Alder, por vía térmica, transcurre en ambos componentes



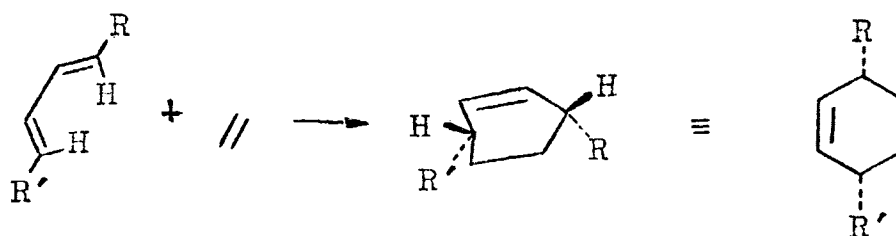
suprafacial

suprafacial

en forma suprafacial (reacción supra-supra).

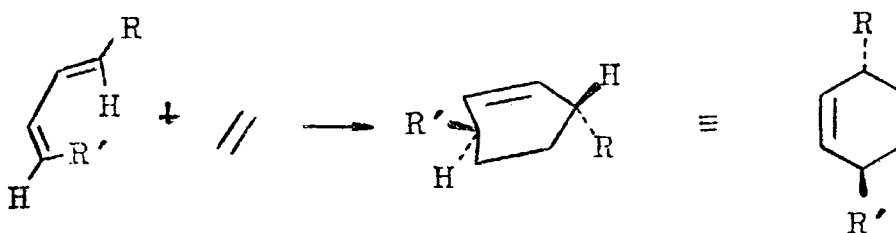
Las conclusiones que se deducen de esta regla son:

- a) Los sustituyentes del dieno retienen en el aducto su disposición geométrica original



dieno trans, trans-1,4-disustituido

R y R' cis en el aducto

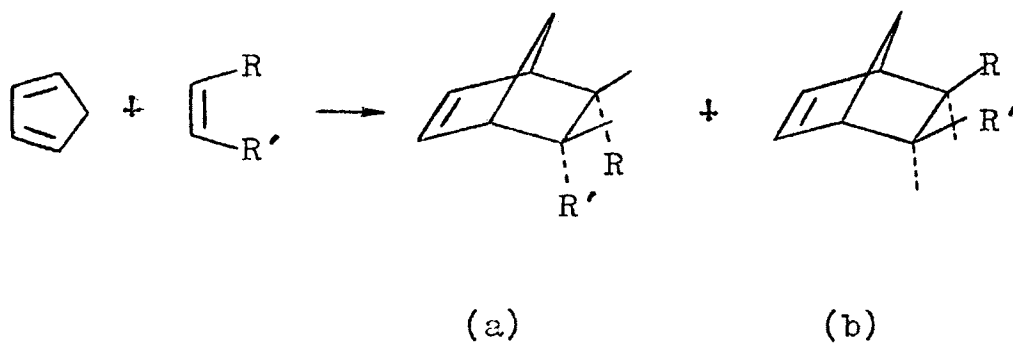


dieno cis, trans-1,4-disustituido

R y R' trans en el aducto

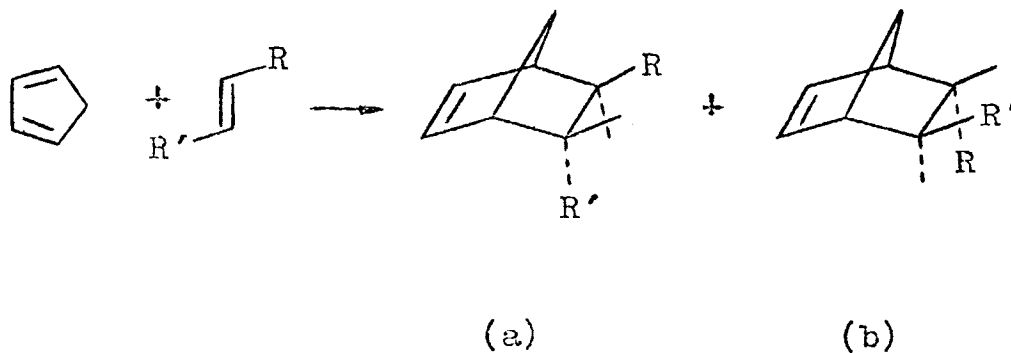
- b) Los sustituyentes del filodieno retienen en el aducto su disposición geométrica original:

filodieno cis



Tanto (a) como (b) representan mezclas racémicas, y se excluyen los cuatro isómeros posibles, en los que R y R' ocupan posiciones trans

filodieno trans

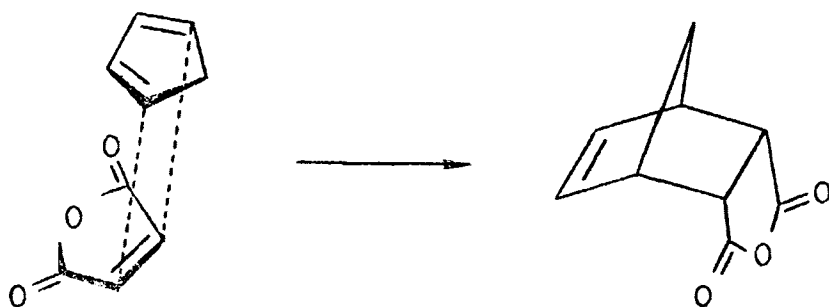


Tanto (a) como (b) representan mezclas racémicas, y se excluyen los cuatro isómeros posibles, en los que R y R' ocupan posiciones cis.

3. Regla de adición endo

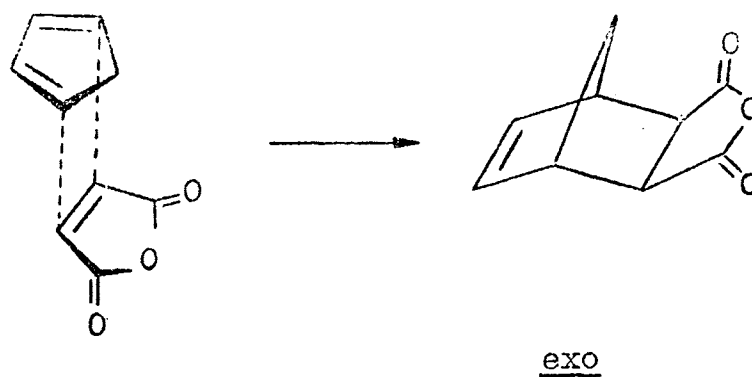
En principio, la combinación de un dieno cíclico (ciclopentadieno p. ej.) puede seguir dos caminos, pero solo se obtiene el aducto que procede de la orientación previa de los reactivos en planos paralelos, de tal forma que en el estado de transición haya la máxima acumulación de dobles enlaces (51). De acuerdo con Alder y Stein, entre los dobles enlaces se incluyen no solo los electrones π que intervienen directamente en la reacción, sino también aquellos que están presentes en los sustituyentes activantes. Así la adición de anhídrido maleico al ciclopentadieno

conduce casi exclusivamente al aducto endo, ya que en el estado de transición indicado existe la máxima acumulación de dobles enlaces (se incluyen aquí también los grupos C=O del anhídrido):



endo

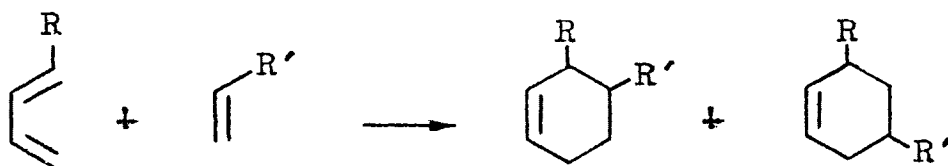
El aducto exo, termodinámicamente más estable, se forma en una proporción menor del 1,5 % (58):



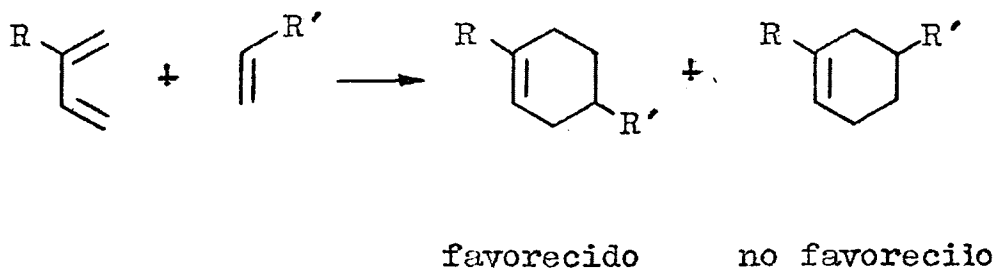
La formación del isómero endo ó exo depende de la orientación espacial relativa de los componentes de la reacción en el complejo intermedio así como de la configuración geométrica del filodieno (51). La formación estereoespecífica del aducto endo es la base experimental de la regla de máxima acumulación de insaturaciones (51) (59) (60).

4. Reglas de orientación

En el caso de que tanto el dieno como el filodieno sean asimétricos debido a sus sustituyentes, la reacción en principio, podría tener lugar en dos sentidos y se pueden obtener dos isómeros de posición. Si el dieno es 1-monosustituido, se forma preferentemente el aducto 1,2-disustituido frente al 1,3; y si el dieno es 2-monosustituido está favorecido el aducto 1,4 frente al 1,3.



favorecido no favorecido

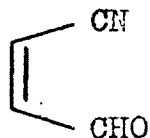


Esta regla, totalmente empírica, es válida cualquiera que sea la naturaleza del dieno, con tal de que el filodieno sea electronegativo. En el caso de filodienos 1,2-disustituídos, la regla tiene validez para el sustituyente más electronegativo, si bien puede existir un margen más ó menos amplio de competencia.

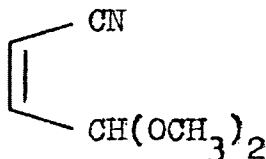
Aplicación a la cis-3-cianoacroleína y su acetal

En nuestro caso se trata de estudiar el com

portamiento de la *cis*-3-cianoacroleína (XI) y su ace-



XI



XXI

tal dimetílico (XXI) en la reacción Diels-Alder.

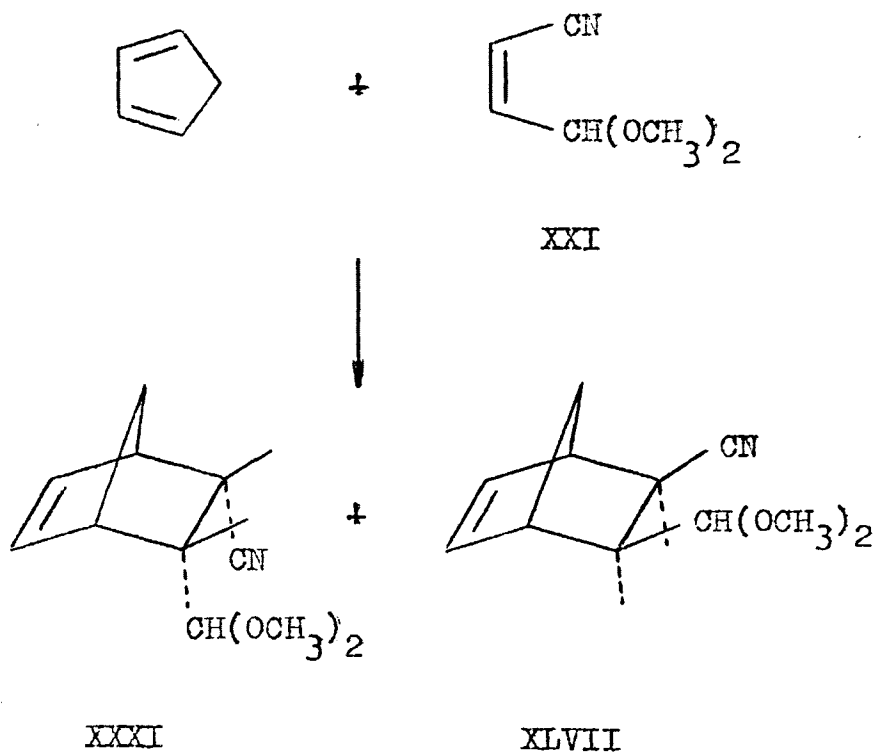
El objetivo de los trabajos resumidos en es te capítulo fué, por tanto, investigar la reactividad de ambos filodienos en la reacción Diels-Alder, compararla con la encontrada anteriormente en el caso de los isómeros trans y estudiar su comportamiento, no solo frente a dienos acíclicos simétricos, como el butadieno ó dimetilbutadieno, sino también frente a dienos asimétricos (1-metoxibutadieno) y con dienos ci-clicos (ciclopentadieno).

A. Reacción Diels-Alder con ciclopentadieno

En este caso los aductos, además de la posi
ble isomería cis-trans, pueden presentar isomería en-
do-exo. Por consiguiente interesaba estudiar si se
cumplían las reglas de Alder antes enunciadas, relativi
vas a la estereoquímica ó si se producía la isomerizaci
ón en las condiciones empleadas.

1. Aductos con el acetal dimetílico de la cis-3-cia-
noacroleína

De acuerdo con las reglas de Alder la adi -
ción del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo (acetal de la
cis-3-cianoacroleína) al ciclopentadieno debe condu -
cir a los dos posibles isómeros endo-cis (XXXI) y exo
cis (XLVII) con predominancia del primero (regla de
la máxima acumulación de enlaces múltiples)



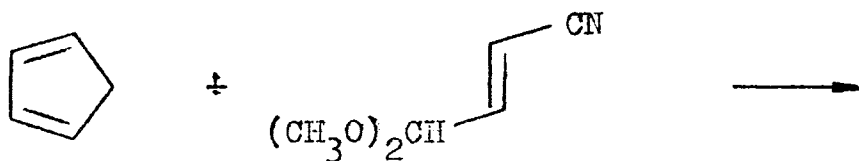
En realidad ambos aductos representan mezclas racémicas.

La formación del aducto se llevó a cabo en condiciones diferentes, por una parte operando a temperatura ambiente y por otra mediante calefacción en tubo cerrado a 110 °C. Sin embargo, en ambas opera -

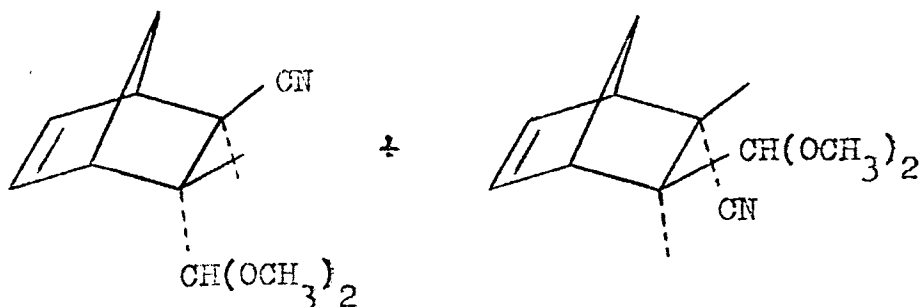
ciones se obtuvo una mezcla semejante de productos, a los que se asignó las estructuras XXXI y XLVII (aductos endo-cis y exo-cis). La proporción aproximada es de 90:10 para el producto obtenido a baja temperatura, si bien en el producto obtenido a 110° y en el destilado la proporción de aducto exo-cis aumenta hasta un 15-20 %. Sin embargo, en ninguna de estas condiciones se observa la isomerización a los respectivos aductos trans.

En efecto, en el espectro de RMN de la mezcla de aductos obtenida se observan dos señales, correspondientes a protones acetálicos, que por su desplazamiento químico se han asignado al isómero endo-cis (XXXI) la que aparece a 6,07 τ y al isómero exo-cis (XLVII) la que se encuentra a 5,53 τ , ya que, según se indicó en la primera parte de esta memoria (apartado I. C. 6, pg. 47) los protones de los sustitui-

yentes endo aparecen siempre a campo más alto que los protones correspondientes a sustituyentes exo. Por otra parte, los valores observados son diferentes de las señales que corresponden a los protones acetálicos de los aductos trans, que poseen el grupo acetal endo y exo respectivamente. La mezcla de ambos productos (XLVIII y XLIX respectivamente) se obtuvo fácilmente por síntesis diénica entre el ciclopentadieno y el 4,4-dimetoxicrotononitrilo, operando a temperatura ambiente:



IX



XLVIII

XLIX

Los aductos XLVIII y XLIX, que en realidad constituyen mezclas racémicas, se obtienen en una proporción aproximada 85:15, confirmando los resultados anteriores (14) (15) obtenidos con el acetal dietílico correspondiente, que indican el escaso poder de o-orientación del grupo -CN. Las señales del protón acetálico aparecen como dobletes (al estar acoplado con el protón exo en el C₅ en el isómero XLVIII y con el protón endo del C₅ en el isómero XLIX) a τ 6,27 y

5,78 y corresponder al grupo acetal endo (XLVIII) y exo (XLIX).

A la vista de estos resultados puede afirmarse que la adición del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo (cis) al ciclopentadieno conduce preferentemente al aducto endo-cis, produciéndose una cantidad menor de isómero exo-cis y cumpliéndose las reglas de Alder.

La posición de las señales de los protones acetálicos pueden servir para diferenciar los cuatro estereoisómeros posibles, según se resume en la tabla siguiente:

TABLA IV

Desplazamiento químico^a de los protones
acetálicos en 5-dimetoximetilbici-
clo(2,2,1)-hept-2-en-6-carboxinitrilos^b

X: $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ Y: $-\text{CN}$

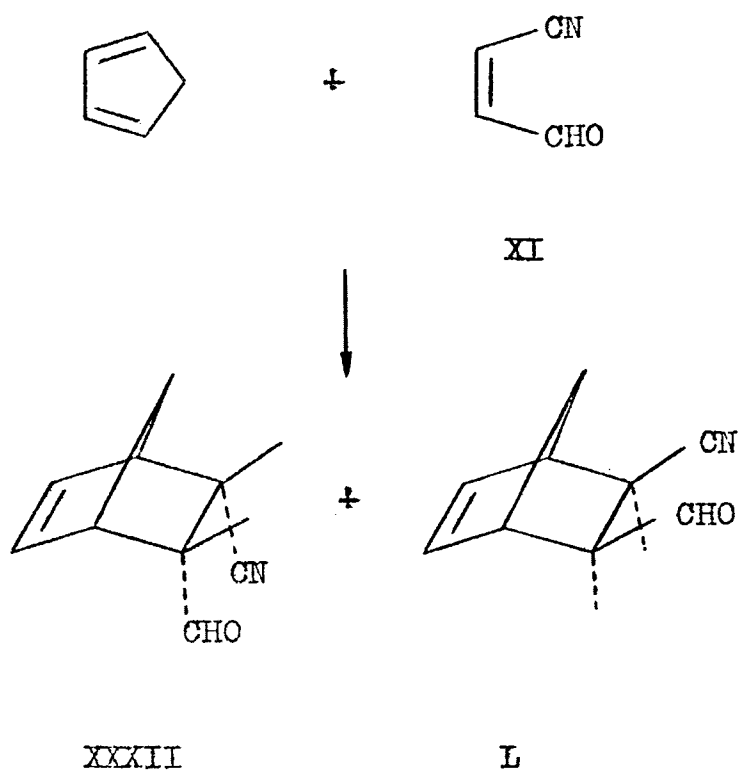
Tipo de estereoisómero	$-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	
	5n	5x
endo-cis (A)	6,07	-
exo-cis (B)	-	5,58
trans (C)	6,27	-
trans (D)	-	5,78

^a Valores en CCl_4 , utilizando TMS como referencia interna.

^b Se hace referencia a las estructuras de la pg. 49.

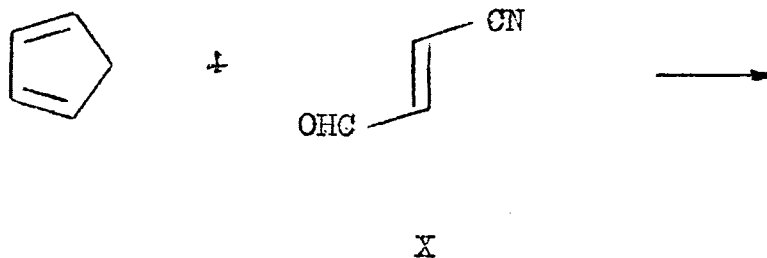
2. Aductos con cis-3-cianoacroleína

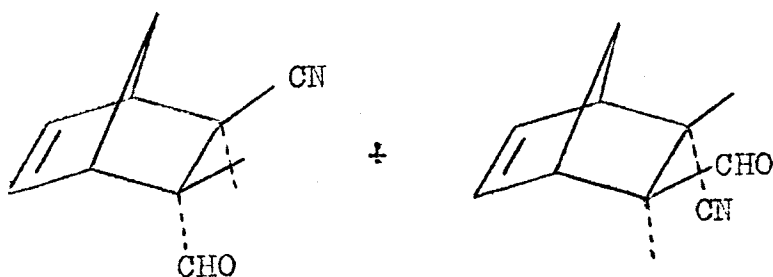
El producto obtenido en la reacción entre cis-3-cianoacroleína y ciclopentadieno está formado por los isómeros endo-cis (XXXII) y exo-cis (L), si



bien ambos aductos no pudieron ser diferenciados por

cromatografía gas-líquido. Por el contrario, el espectro de RMN de la muestra bruta presenta dos señales de protones aldehídicos, en forma de dobletes a distinto campo, lo cual nos permite decidir sobre la estructura de cada uno. Así la señal del protón del grupo formilo endo (XXXII) aparece a un valor de $\tau = 0,47$ ppm. y la correspondiente al aldehído exo (L) a un campo más bajo, esto es a 0,09 ppm. La proporción endo-exo que se obtiene es del orden de 80:20. Por otra parte, estos valores son distintos de los que corresponden a los aductos trans, obtenidos por síntesis diénica entre el ciclopentadieno y la trans-3-cianoacroleína:





LI

LII

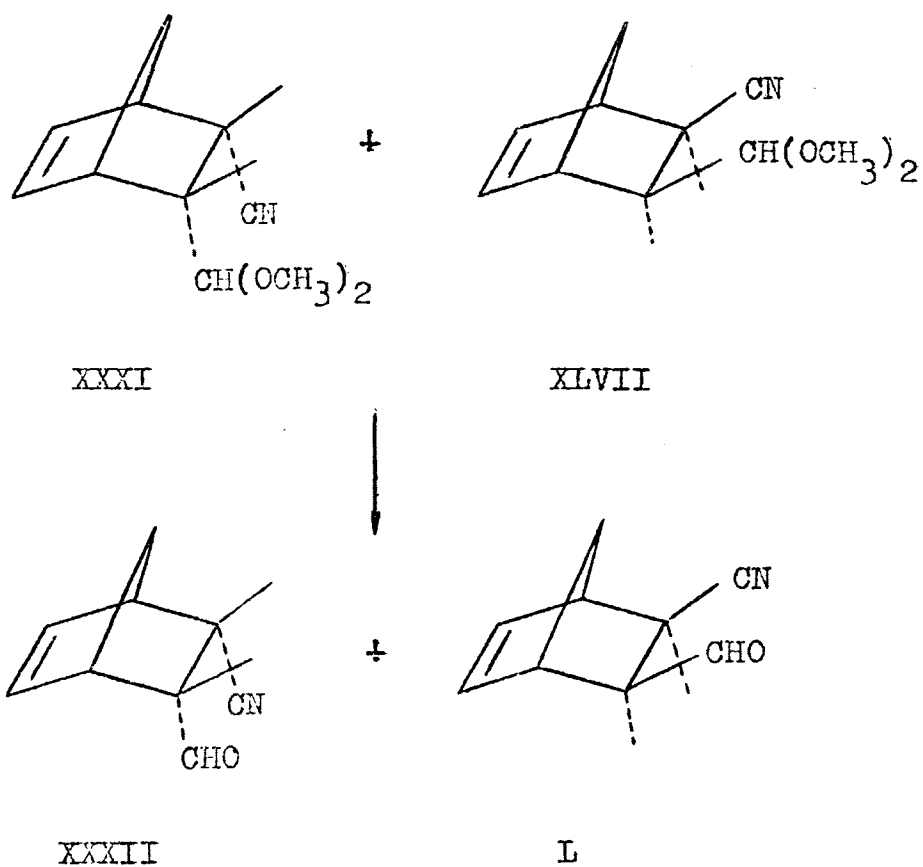
(67 %)

(33 %)

Las señales del protón aldehídico para los isómeros trans aparecen a valores de 0,46 τ para el compuesto más abundante, (LI) y 0,22 ppm. para el de menor proporción (LII). Además en este caso las señales no aparecen acopladas con el protón C₅.

Ambas reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. En ningún caso ha habido isomerización y la orientación selectiva ha sido dirigida por el grupo formilo como era de esperar.

La obtención de XXXII + L también fué realizada por hidrólisis de la mezcla de aductos XXXI +



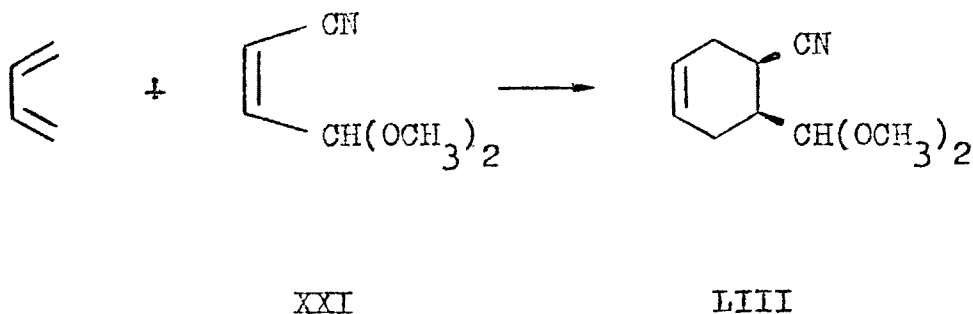
XLVII que se logra con ácido sulfúrico 1N a temperatura ambiente. Esta hidrólisis se llevó a cabo con

el fin de comprobar si en dicho proceso se seguia conservando la configuraci3n cis inicial. En efecto, la mezcla bruta obtenida en dicha hidr3lisis contiene los mismos productos que la qu3 se obtiene por s3ntesis di3nica entre ciclopentadieno y cis-3-cianoacroleina, pues to que las posiciones de las se1ales de los protones al dehidricos de ambas mezclas obtenidas en distintos procesos coinciden, y aparecen acopladas con el proton en C₅ como es caracter3stico de los aductos endo-cis y exo-cis.

B. Reacci3n Diels-Alder con dienos sim3tricos

1. Aductos con butadieno

La adici3n del acetal de la cis-3-cianoacroleina se consigue operando en tubo cerrado a 180 °C, durante un tiempo de quince horas, en ausencia de disol

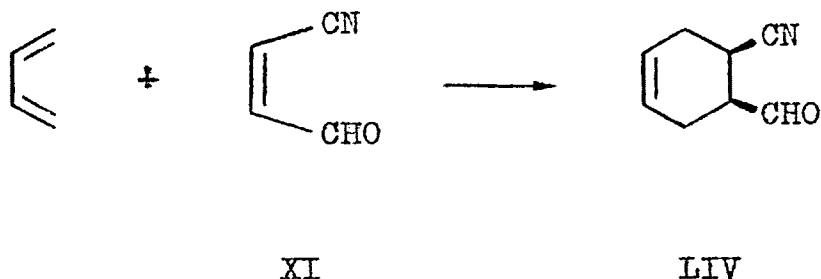


vente. El espectro de RMN del producto destilado nos confirma la formación de dicho aducto, y la presencia del agrupamiento acetal se demuestra por un doblete a 5,71 τ , que corresponde al protón acetálico y dos singletes a 6,50 y 6,65 τ , correspondientes a los dos grupos metoxilo que aparecen diferenciados.

Por otra parte, en cromatografía gas-líquido, el producto se comporta diferentemente al aducto de acetal de la trans-3-cianoacroleína.

La adición de la cis-3-cianoacroleína al

butadieno es todavía más fácil ya que se trata de un



filodieno más reactivo. Las condiciones de reacción utilizadas, calefacción en tubo cerrado a 120 °C durante 4 horas, fueron más suaves que las empleadas en su acetal, pero algo más enérgicas que las necesarias para la reacción con trans-3-cianoacroleína (14).

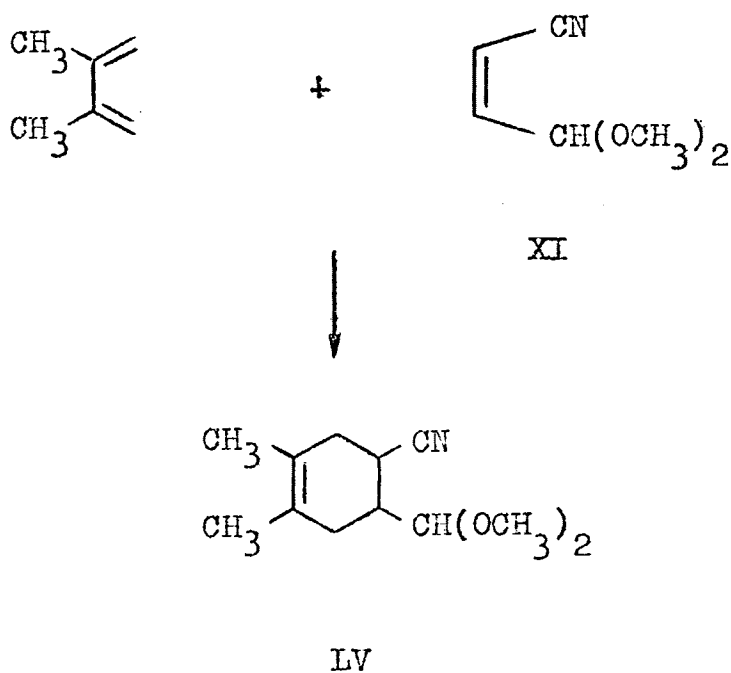
El rendimiento es bastante más bajo que en el caso de la formación del aducto con trans-3-cianoacroleína y, en las condiciones utilizadas, se re

cupera el 30 % del producto de partida.

El espectro de RMN confirma la formación del aducto LIV.

2. Aduetos con 2,3-dimetilbutadieno

En primer lugar se ensayó la adición del



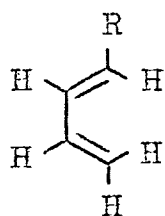
acetal de la cis-3-cianoacroleína. La reacción se llevó a cabo en tubo cerrado a 160 °C durante 18 horas. El rendimiento es menor y las condiciones más energéticas que cuando la reacción se realiza con 4,4-dietoxi crotononitrilo (XV) (14). El doblete asignable al H a cetálico aparece a 5,77 τ , a diferencia de la señal correspondiente al protón acetálico del aducto trans, que aparece para un valor de 5,46 τ .

C. Reacción Diels-Alder con dienos asimétricos: trans
-1-metoxibutadieno

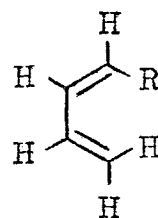
El estudio se ha realizado utilizando como dieno el trans-1-metoxibutadieno.

Según indicamos anteriormente, los butadienos 1-sustituídos actúan con facilidad en la reacción Diels-Alder cuando el sustituyente -R está en posición

trans (A), mientras que en el isómero cis (B) la reacción está estéricamente dificultada y el aducto res -



(A)



(B)

pectivo se forma en pequeña proporción (61).

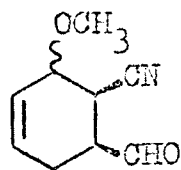
Por ello en nuestro caso hemos utilizado el butadieno trans-1-metoxisustituido.

1. Adición de cis-3-cianoacroleína

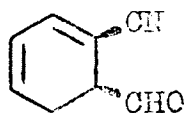
En general la velocidad de reacción de la mayoría de las reacciones Diels-Alder aumenta con la presencia de sustituyentes que cedan electrones en el

dieno y que atraigan electrones en el filodieno (62). Por tanto era de esperar que la reacción del trans-1-metoxibutadieno (que posee el grupo $-\text{OCH}_3$ que cede electrones) con la cis-3-cianoacroleína (que posee dos grupos que atraen electrones: $-\text{CN}$ y $-\text{CHO}$) fuera más rápida y que se verificara en condiciones más suaves que en el caso de su acetal. En efecto, la reacción tiene lugar simplemente mezclando el dieno y filodieno durante varias horas y manteniendo la mezcla a temperatura ambiente.

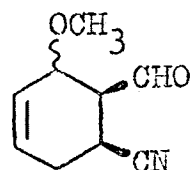
En principio, en el producto bruto de la reacción podrían hallarse los isómeros de posición LVI + LVII y, de acuerdo con los resultados obtenidos con la trans-3-cianoacroleína, podría originarse también alguno de los productos resultantes de la eliminación de metanol en los aductos primarios LVI y LVII.



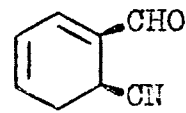
LVI



LVIII



LVII

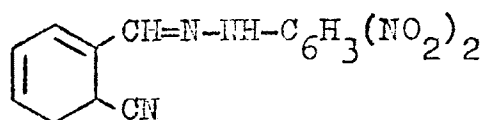


LIX

Cuando la reacción se llevó a cabo por calefacción a reflujo, el producto aislado por destilación de la mezcla bruta fué un sólido de p.f. 39 °C, que aparece como único producto. El IR nos indica la presencia de los grupos aldehído y nitrilo, así como una banda intensa a 1560 cm^{-1} , que solo puede corres-

ponder a un doble enlace conjugado. La presencia de una fuerte conjugación se confirma por un máximo de absorción en el espectro UV a 290 m μ , con un elevado coeficiente de extinción ($\log \epsilon = 3,91$).

Por otra parte, la ausencia de señal debida a los protones del grupo $-\text{OCH}_3$ en el espectro de RMN, nos indica que estamos en presencia de un producto de eliminación de metanol en el aducto inicial. Podríamos encontrarnos, pues con una estructura como LVIII ó LIX, resultantes de la eliminación de metanol en los aductos LVI ó LVII. Sin embargo, la decisión entre ambas formas fué fácil de llevar a cabo al formar su 2,4-dinitrofenilhidrazona, sólido de color rojo intenso y cuyo espectro UV presenta un máximo intenso a 382 m μ ($\log \epsilon = 4,40$), que demuestra que el grupo $-\text{CHO}$ está fuertemente conjugado (8), y se trata por tanto de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del producto LIX.



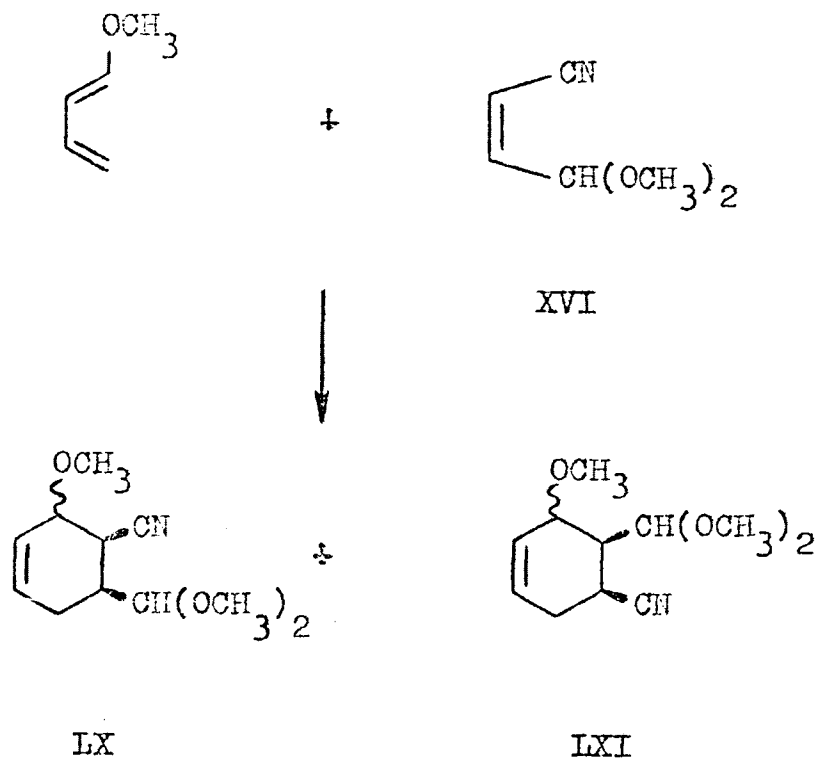
Este resultado nos indica que la reacción Diels-Alder ha tenido lugar preferentemente con formación del aducto LVII, el cual en las condiciones de la reacción elimina metanol con facilidad produciendo LIX y, por consiguiente, con respecto a la orientación el grupo formilo es el que la dirige con preferencia sobre el grupo ciano, resultados que están de acuerdo con los obtenidos por Fariña y Victory (15) en la reacción de trans-3-cianoacroleína y 1-acetoxibutadieno.

La presencia del aducto inicial LVII se hace patente cuando la síntesis se lleva a cabo a tem-

peratura ambiente. En efecto, al cabo de varias horas de reacción en frío, el espectro de RMN de la muestra bruta indica que, aunque ya hay presencia del producto de eliminación LIX (señal aldehídica a 0,44 τ), se halla también presente el aducto LVII, puesto que aparece una señal aldehídica a 0,20 τ que corresponde a dicho aducto. Por otro lado aparece claramente una señal de metoxilo a 6,57 τ que lógicamente no está presente en el espectro del derivado LIX.

2. Adición del acetal dimetílico de la cis-3-cianoacroleína

Si la reacción procede de acuerdo con el esquema general de la síntesis diénica es de esperar que se obtenga una mezcla de isómeros de posición LX y LXI



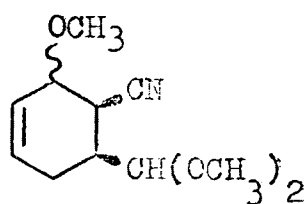
En ambos aductos se debe conservar la configuración cis de los grupos -CN y $\text{-CH(OCH}_3\text{)}_2$ y, si se cumple rigurosamente la regla de adición endo, el grupo -OCH_3 en ambos aductos debería hallarse en cis respecto de los dos grupos citados. En caso contrario, para cada uno de los dos isómeros de posición LX y LXI

se podían haber originado dos diaestereoisómeros. La reacción se llevó a cabo calentando los componentes en un tubo cerrado y se obtuvo un sólido de p.f. 67°. El espectro de RMN del producto nos confirma la presencia de dos isómeros, puesto que aparecen dos señales a campos distintos que pueden asignarse a protones acetálicos. Las señales aparecen como dobletes a valores de 5,67 τ y 5,49 τ . El primero corresponde al producto principal de la reacción, que constituye el 85-90 % de la mezcla.

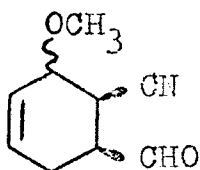
Con objeto de aclarar la estructura del producto principal de la reacción se llevó a cabo la hidrólisis ácida del grupo acetal en la mezcla de aductos.

La hidrólisis de los aductos LX y LXI debería de conducir respectivamente a los productos isómeros LVI y LVII, lo que nos permitirá la comparación

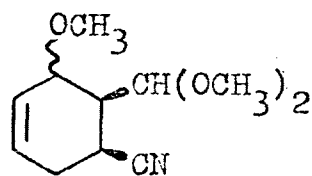
con el producto que se describió en el apartado anterior, obtenido en la adición directa de cis-3-cianoacroleína. En el espectro de RMN del producto de hidró



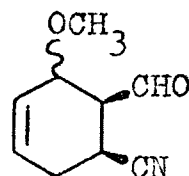
LX



LVI



LXI



LVII

lisis aparece una sola señal aldehídica a un campo de 0,19 τ y una única señal de $-\text{OCH}_3$ a un valor de 6,52 τ . Aunque los valores son parecidos, el espectro se

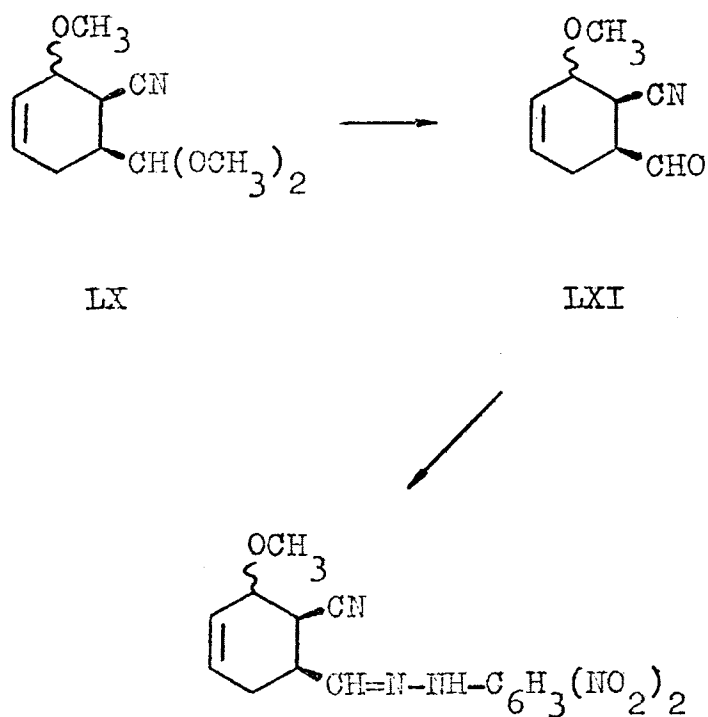
diferencia del obtenido para el aducto LVII y, por otra parte, el aducto no es tan sensible a la eliminación de metanol como el producto LVII.

Tratando de confirmar la estructura del producto de hidrólisis, se preparó la 2,4-dinitrofenilhidrazona para comparar su espectro UV con el del derivado que resulta de la eliminación de metanol en el aducto de trans-1-metoxibutadieno con cis-3-cianoacroleina.

Si estuviéramos en presencia del isómero LVII sería de esperar que, en las condiciones ácidas en que se forma el derivado, hubiese pérdida espontánea de metanol, lo que nos conduciría al derivado LIX, cuya 2,4-dinitrofenilhidrazona tendría que ser la misma que la ya citada, procedente del producto de la síntesis diénica con cis-3-cianoacroleina.

El espectro UV de la 2,4-dinitrofenilhidra-

zona del derivado obtenido a partir del producto de hidrólisis de LX, es muy diferente ($\lambda_{\text{máx}} = 350$; $\log \epsilon = 4,02$) e indica que el grupo $-\text{CHO}$ no se



halla conjugado. También los espectros en el IR son

diferentes y su microanálisis indica que no ha eliminado metanol. Este resultado, aunque no concluyente, nos lleva a admitir que la adición del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo al trans-1-metoxibutadieno da como producto principal el isómero IX.

Por lo tanto con respecto a la regla de orientación se puede decir que, en este caso, el grupo ciano orienta preferentemente al grupo dimetoximetilo.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137-E y 257. Salvo indicación de lo contrario, se han obtenido en las siguientes condiciones: los productos sólidos en forma de pasta con nujol; los líquidos se han realizado entre cristales. Las bandas de absorción se expresan en $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}).

Los espectros de RMN se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos R-10 y R-12, empleando TMS como señal interna. Los datos se expresan en valores τ (ppm).

Los espectros UV se han registrado en un espectrofotómetro, modelo 350 de la casa Perkin-Elmer.

Los análisis elementales se efectuaron en el departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.).

I. ESTUDIOS PREVIOS SOBRE METODOS DE SINTESIS DE
LA CIS-3-CIANOACROLEINA

A. Ensayos de isomerización fotoquímica

Pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico
(VI)(1) (2) (3)

Se disuelven 150 g de furfural recién destilado y 1,5 g de eosina en dos litros de metanol absoluto. La mezcla se irradia durante 80 h con una lámpara Philips HP-125. Se utiliza como recipiente de reacción un aparato de vidrio Pyrex de 3 l de capacidad, provisto de un alojamiento con refrigerante para la fuente luminosa y de un dispositivo en su parte inferior para la entrada de aire a través de una placa de vidrio poroso. Después de irradiarse se elimina el alcohol y el residuo se destila: p.e. 90 °C / 15 mm . Rendimiento 60 %.

Espectro IR: 1780, 1745 (C=O lactona); 1600 (C=C)

Espectro de RMN (Cl_4C): 2,84 (1H olefínico en C_3); 3,85 (1H olefínico en C_2 ; $J_{2-3} = 5,5 \text{ Hz}$); 4,21 (1H en C_4); 6,48 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

4,4-dimetoxicrotonato de metilo (trans) (VII)

Se calientan a reflujo durante 24 h 34 g de pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico, 170 ml de metanol absoluto y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se enfria la masa de reacción y se neutraliza con acetato sódico anhidro. Se elimina el alcohol. Se añaden 200 ml de éter y se lava con agua. Los extractos etereos se secan y a continuación se elimina el éter; el producto que resulta de esta eliminación se destila. Después de una fracción de cabeza que destila a $88-102^\circ\text{C} / 25 \text{ mm}$, se recoge el producto a $104^\circ\text{C} / 25 \text{ mm}$, al que se añade 3 g de bisulfato potásico como catalizador, y se calienta en vacío durante 2 h a $140-160^\circ\text{C}$. Al cabo de este tiempo el producto se destila: p.e. $98-105^\circ\text{C} / 25 \text{ mm}$.

Espectro IR: 1730 ($\text{C}=\text{O}$ éster conjugado); 1660, 1670

(C=C); 990 (HC=CH, trans).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,23 (dd, 1H, olefínico en C_3); 3,85 (dd, 1H, olefínico en C_2 ; $J_{\text{trans}} = 15,9 \text{ Hz}$); 5,06 (dd, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $J_{3-4} = 3,4 \text{ Hz}$); 6,31 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,74 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

Ensayos de isomerización del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (VII)

Los ensayos de isomerización fotoquímica se realizaron disolviendo 4 g de 4,4-dimetoxicrotonato de metilo en 400 ml de disolvente e irradiando la mezcla con una lámpara Osram HQA-125 en un aparato de vidrio Pyrex provisto de un alojamiento, con refrigeración, para la fuente luminosa. El curso de la reacción y, en especial, la desaparición del producto de partida, se siguió por cromatografía gas-líquido, utilizando una columna que contiene como fase líquida Reoplex 400 al 4% sobre Chromosorb G (AW-DMCS, 80-100 mallas), a 130 °C; temperatura de inyección 250 °C; gas vector N_2 ; presión de entrada 3 Kg / cm^2 ; velocidad 12,5 mm / min.

Como disolventes se utilizaron el tetracloruro de carbono y el benceno. Las reacciones se ensayaron en presencia y ausencia de acetofenona como fotosensibilizador.

Se realizaron ensayos semejantes en un aparato de cuarzo, utilizando una lámpara Hanovia 400 w.

En todos los casos se obtuvieron los espectros de RMN de los productos finales, que indican que estan constituidos por mezclas complejas. En ninguno de los ensayos realizados se detectó entre los productos principales la presencia de 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo.

B. Ensayos de síntesis de derivados acetilénicos

Bromación del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo:

4,4-dimetoxi-2,3-dibromo butirato de metilo (XVII)

En un matraz de tres bocas se disuelven 11 g de 4,4-dimetoxicrotonato de metilo en 70 ml de te-

tracoloruro de carbono y se van añadiendo poco a poco en frío y con agitación 11 g de bromo disueltos en 16 ml de Cl_4C . Durante la adición se irradia con una lám para Osram-HQA-125 w. Se elimina el disolvente y del residuo bruto se obtienen los espectros IR y RMN.

Espectro IR: 1742 (C=O).

Espectro RMN (Cl_4C): 5,4-5,8 (m, 3H, -CHBr- y -CH $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$); 6,20 (s, 3H, -COOCH $_3$); 6,49 y 6,53 (6H, -OCH $_3$).

Por destilación de la solución obtenida en el proceso anterior se obtiene un líquido de p.e. 90 °C / 7-8 mm.

Espectro IR: 1792-1765 (C=O lactónico); 1610 (C=C).

El espectro IR es idéntico al de una muestra auténtica de pseudoéster 2-bromo-3-formilacrílico (24).

Eliminación de hidrácido en XVII

A una disolución formada por 11 g de 4,4-dimetoxi-2,3-dibromobutirato de metilo (XVII) y 11 ml de metanol, se le va añadiendo en pequeñas porciones 3,81 g de hidróxido potásico disueltos en 30 ml de metanol. Al final de la reacción se obtiene un precipitado blanco de BrK que pesa 4,1 g. Se filtra, y la solución obtenida se calienta a reflujo durante una hora. Se deja enfriar y se elimina parte del metanol. La solución que resulta se vierte sobre 300 ml de agua destilada. Se extrae varias veces con éter y los extractos etéreos se secan de SO_4Na_2 . Se elimina el éter y se destila: p.e. 94-96 °C / 2 mm.

Espectro IR: 1740 (C=O); 1640 (C=C).

C. Transformaciones con aductos de ciclopentadieno

Pseudoéster metílico del ácido 5-formil-biciclo-(2,2,1)-2-hepten-6-carboxílico (XXV) (8) (25)

Se añaden 25 g de ciclopentadieno en pequeñas porciones y al mismo tiempo que se agita, sobre 37 g de pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico (VI). Una vez mezclado se deja reposar durante 24 h. La reacción se lleva a cabo en presencia de hidroquinona. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de éter de petróleo y funde a 58-60 °C. Rendimiento 98 %.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{12}O_3$	C: 66,66	H: 6,66
Encontrado	C: 66,45	H: 6,63

Espectro IR: 1761, 1748 (C=O lactona); 1653 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,79 (2H, $-\text{HC}=\text{CH}-$); 5,29 (1H, $-\text{CH}-\text{OCH}_3$); 6,62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 8,47 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

I. Acido endo-cis-5-formil-biciclo-(2,2,1)-2-hepten-6-carboxílico (XXVII) (25)

Hidrólisis del pseudoéster XXV

Se calientan a reflujo durante 30 min 1 g de pseudoéster XXV en 20 ml de ácido clorhídrico 0,001 N; se enfría rápidamente en hielo, se extrae con éter y los extractos etéreos se secan de sulfato sódico. Eliminado el éter se obtiene un sólido blanco que pesa 0,85 g, el cual recristalizado de benceno, funde a 98-99 °C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$	C: 65,06	H: 6,02
Encontrado	C: 64,86	H: 6,02

Espectro IR: 1721 (C=O); 2750 (-CHO).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,77 (2H, -CH=CH-); 4,74 (s, 2H, -OH oxilactónico y $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$); 6,4-7,3 (m, de protones en C_1 C_4 C_5 C_6); 8,75 (dd, 2H, $-\text{CH}_2-$).

2. Endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo (XXVIII)

Se disuelven 0,9 g de ácido XXVII en éter anhidro. Se enfría con hielo y se añade diazometano en pequeñas porciones, hasta que la evolución gaseosa cesa y la solución adquiere un tono amarillo pálido. Se elimina el éter, después de haber sido secado con sulfato sódico. Se destila: p.e. 95 °C / 8 mm.

Espectro IR: 2755 (-CHO); 1736 (C=O aldehído); 1577 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 0,80 (d, 1H, $-\text{CHO}$ endo); 3,76

(2H, -CH=CH-); 6,44 (s, 3H, -OCH₃); 6,6-7,0 (m, 4H, en C₁, C₄, C₅ y C₆); 8,56 (ad, 2H, -CH₂-).

3. Endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-hepten-6-carboxilato de metilo (XXIX)

a) A partir del pseudoéster XXV

Se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 4 días, 1,65 g de pseudoéster metílico del ácido endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-hepten-6-carboxílico (XXV), 32 ml de metanol y 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Al cabo de ese tiempo, se añade acetato sódico anhidro hasta desaparición de la acidez y se elimina el alcohol. Se añade éter y se lava con agua. El residuo etéreo se seca sobre sulfato sódico y se destila: p.e. 102-107 °C / 1-1,5 mm.

Análisis

Calculado para C ₁₂ H ₁₈ O ₄	C: 63,70	H: 8,02
Encontrado	C: 63,50	H: 7,79

Espectro IR: 1730 (C=O); 1570 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,84 (2H, $-HC=CH-$); 6,02 (d, 1H, $-\underline{CH}(OCH_3)_2$; $J = 8,6$ Hz); 6,48 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,89 y 6,73 (s, 6H, $-\underline{CH}(OCH_3)_2$); $\sim 7,2$ (m, 4H, en C_1, C_4, C_5 y C_6); $\sim 8,66$ (m, 2H, $-\underline{CH}_2-$).

b) Por acetalización de XXVIII

Se calientan a reflujo durante 45 min en baño de agua 1,5 g de éster-aldehído endo (XXVIII), 7,5 ml de ortoformiato de metilo, 1,5 ml de metanol absoluto y 0,040 g de nitrato amónico. Después de la calefacción, se deja enfriar y se añade éter. La solución etérea se lava dos veces con amoníaco diluido (1 : 3) y a continuación con agua hasta pH neutro. Los extractos etéreos se secan con sulfato sódico y se elimina el éter. El producto bruto se destila: p.e. 94 °C / 0,7 mm.

Los espectros IR y RMN son idénticos a los obtenidos en el método a).

- c) Por síntesis diénica entre el ciclopentadieno y el
4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo(XVI)

Se abandonan a temperatura ambiente durante cuatro días 1,6 g de 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI) y 3,2 g de ciclopentadieno recién destilado. La mezcla bruta se destila: p.e. 94 °C / 0,7 mm.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{18}O_4$	C: 63,70	H: 8,02
Encontrado	C: 63,40	H: 7,81

Espectro IR: 1733 (C=O); 1570 (C=C).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,84 (2H, -HC=CH-); 6,02 (d, 1H, 1H, $-CH(OCH_3)_2$; $J = 8$ Hz); 6,48 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,76 y 6,92 (s, 6H, $-CH(OCH_3)_2$); 7,12 (m, 4H, en C_1 , C_4 , C_5 y C_6); 8,63 (m, 2H, $-CH_2-$).

Hidrólisis de endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-hepten-6-carboxilato de metilo (XXIX)

Se agita en frío durante 1 h 0,25 g de acetal endo-cis (XXIX) en 2,5 ml de ácido sulfúrico 1 N. Se extrae con éter y la solución etérea se seca sobre sulfato sódico. Eliminado el disolvente, del producto bruto se hace espectro de RMN.

Espectro RMN (Cl_4C): 0,79 (d, 1H, $-CHO$); 3,72 (m, 2H, $-HC=CH-$); 6,45 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,6-7,0 (m, 4H, en C_1 , C_4 , C_5 y C_6); 8,62 (dd, 2H, $-CH_2-$).

4. Ensayos de amonolisis

Amonolisis del pseudoéster XXV

Se añaden 0,7 g de aducto XXV sobre 10 ml de amoníaco concentrado y se mantiene en agitación al rededor de 15 h. Se elimina el amoníaco hasta sequedad. Se obtiene un sólido blanco que recristalizado

de acetato de etilo, tres veces, funde a 173 °C.

Análisis

Calculado para $C_9H_{11}O_2N$ C: 65,45 H: 6,66 N: 8,48
Encontrado C: 65,19 H: 6,58 N: 8,32

Espectro IR: 3268 (-OH); 3195 (-NH-); 1071 (vibración C-O); 1684, 1658 (-CO-NH-).

Espectro RMN ($SO(CD_3)_2$): 2,14 (señal ensanchada, 1H, -NH-); 3,86 (dd, 2H, -HC=CH-); 4,33 (d, 1H, -OH ; J = 7 Hz); 5,58 (d, 1H, $-CH \begin{smallmatrix} N- \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$; J = 7 Hz); 6,98 (m, 4H, en C₁, C₄, C₅ y C₆); 8,62 (m, 2H, -CH₂-). Agitando la muestra con D₂O desaparece la banda de -OH y el doble te de $-CH \begin{smallmatrix} N- \\ \diagup \\ O \end{smallmatrix}$ aparece a 5,51 como un singulete.

II. SINTESIS DE LA CIS-3-CIANOACROLEINA

A. Síntesis de acetales del cis 3-formilacrilato de metilo

1. A partir del ácido cis-3-formilacrílico (I)

Acido cis-3-formilacrílico (I) (5) (6)

Se calientan a reflujo durante 1 h 20 g de pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico y 80 ml de agua. La mezcla de reacción se deja enfriar y a continuación, se evapora el agua a vacío de trompa. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de cloroformo: p.f. 54 °C. Rendimiento 96 %.

Cis-3-formilacrilato de metilo (XXXIX)

Se disuelven en éter anhidro 1,5 g de ácido cis-3-formilacrílico (I). La disolución se enfría con

hielo y se le añaden en pequeñas porciones y agitando al mismo tiempo, 10 ml de disolución etérea que contiene la cantidad calculada de diazometano. Se lava con solución saturada de CO_3HNa y luego con agua hasta pH neutro. Se elimina el éter y la mezcla bruta se destila en atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un líquido incoloro; p.e. $32^\circ\text{C} / 3 \text{ mm.}$

Espectro IR: 2865, 1684 ($-\text{CHO}$); 1727 ($\text{C}=\text{O}$, éster conjugado); 1630 ($\text{C}=\text{C}$); 828 ($\text{C}=\text{C}$, cis).
H H

4,4-Dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI)

Se calientan a reflujo durante 1 h, 1,5 g de éster-aldehído XXXIX, 7,5 ml de ortoformiato de metilo, 1,5 ml de metanol y unos mg de nitrato amónico. Se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con amoníaco diluido (1:4) y a continuación, una vez con agua. Se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico. Se elimina el éter y se destila: p.e. $45^\circ\text{C} / 3 \text{ mm.}$

El producto es idéntico, en sus espectros IR y de RMN, al obtenido por apertura directa del pseudoéster 3-formilacrílico VI.

2. Por apertura directa del pseudoéster 3-formilacrílico VI

4,4-Dimetoxiisocrotonato de metilo (cis) (XVI)

Una solución de 20 g de pseudoéster VI en 400 ml de metanol que contienen 4 ml de ácido sulfúrico concentrado, se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante tres días. Al cabo de ese tiempo se añade acetato sódico hasta desaparición de la acidez. Se elimina el alcohol. Se añade éter y se lava con agua. A continuación se seca sobre sulfato sódico y se destila: p.e. 80-81 °C / 11 mm. Rendimiento 70 %.

Análisis

Calculado para $C_7H_{12}O_4$ C: 52,50 H: 7,50

Encontrado C: 52,79 H: 7,46

Espectro IR: 1729 (C=O, éster conjugado); 1653 (C=C);
1165 (C-O); 829 (HC=CH, cis).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,85 (1H, olefínico en C_3);
($J_{2-3} = 10$ Hz); 4,08 (1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-4} = 0,6$
Hz); 4,23 (1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $J_{3-4} = 6,5$ Hz); 6,26 (s,
3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,66 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

3. Por reacción de transacetalización

4-Etilendioxiiisocrotonato de metilo (cis) (XL)

Se mantiene a temperatura ambiente durante
2 h, 16 g de cis acetal-éster XVI, 50 ml de etilengli-
col y 1 ml de etilenglicol, que contiene un 10 % de á-
cido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte sobre
300 ml de agua y se extrae 5 ó 6 veces con éter. El
extracto etéreo se seca una noche sobre SO_4Na_2 anhidro.
Se elimina el disolvente y se destila: p.e. 96-110 °C

/ 14 mm. Rendimiento 8,5 g.

Análisis

Calculado para $C_7H_{10}O_4$	C: 53,16	H: 6,37
Encontrado	C: 53,03	H: 6,57

Espectro IR: 1730 (C=O, éster conjugado); 1664 (C=C); 833 (C=C, *cis*).
 $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,60-4,1 (sistema ABC de 2H olefinicos y 1H acetálico); 6,02 (s, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 6,26 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$).

B. Transformación en cis-3-cianoacroleína

1. Obtención de acetales de la 3-formilisocrotonamida

4,4-dimetoxiisocrotonamida (cis) (XXXVIII)

A 10 g de 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XVI), en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 92 ml de amoníaco concentrado. Se deja en reposo a temperatura

ambiente hasta lograr la solubilización total, lo que ocurre al cabo de 5 horas. A partir de ese momento se elimina el agua a presión reducida (14 mm) sobre un baño de agua cuya temperatura no exceda de los 30 °C. La disolución acuosa resultante se extrae con benceno; se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente casi hasta la totalidad; se añade éter de petróleo y precipita un aceite blanco que solidifica por enfriamiento; p.f. 26-27 °C. Rendimiento 40 %.

Análisis

Calculado para $C_6H_{11}O_3N$ C: 49,65 H: 7,58 N: 9,65
Encontrado C: 49,68 H: 7,67 N: 9,83

Espectro IR: 3450, 3220 (N-H); 1675 (C=O amida); 1650 (def. N-H); 1625 (C=C); 828 ($\begin{smallmatrix} C=C \\ H \quad H \end{smallmatrix}$, cis).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,90 (1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-4} = 2-4$ Hz); 4,02 (1H, olefínico en C_3 ; $J_{2-3} = 8,4$ Hz); 4,38 (1H, $-CH(OCH_3)_2$; $J_{3-4} = 4-6$ Hz); 6,58 (s, 6H, $-CH(OCH_3)_2$).

4,4-Dimetoxicrotonamida (trans) (VIII)

Se agitan durante 2 h a temperatura ambiente e g de 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (VII) y 100 ml de amoníaco concentrado. Se elimina el agua en rotavapor procurando que la temperatura del baño no suba por encima de 35 °C. La solución que resulta se extrae con benceno y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente casi a la totalidad y se añade éter de petroleo; aparece un sólido blanco que recristalizado de tetracloruro de carbono funde a 57 °C. Rendimiento 60 %.

Análisis

Calculado para $C_6H_{11}O_3N$ C: 49,64 H: 7,63 N: 9,64
Encontrado C: 49,90 H: 7,80 N: 9,46

Espectro IR: 3450, 3160 (N-H); 1686 (C=O amida); 1621 (C=C); 982 ($\begin{smallmatrix} H \\ | \\ C=C \\ | \\ H \end{smallmatrix}$, trans).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,29 (dd, 1H, olefínico en C_3 ; $J_{2-3} = 14,7$ Hz); 3,80 (dd, 1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-4} = 1,3$ Hz); 5,06 (dd, 1H, $-CH(OCH_3)_2$; $J_{3-4} = 4,7$ Hz); 6,65 (s, 6H, $-CH(OCH_3)_2$).

4-Etilendioxi-3-aminobutiramida (XLIV)

Una mezcla de 8 g de 4-etilendioxiisocrotonato de metilo y 73 ml de amoníaco concentrado se mantiene en reposo durante 7 h a temperatura ambiente. Se elimina el amoníaco y el agua a presión reducida. La solución que resulta se extrae con cloroformo y se seca con sulfato sódico; se elimina el disolvente y se obtiene un sólido blanco que recristalizado de acetato de etilo funde a 114-116 °C.

Análisis

Calculado para $C_6H_{12}O_3N_2$	C: 44,99	H: 7,55	N: 12,40
Encontrado	C: 45,20	H: 7,73	N: 12,62

Espectro IR: 3344 ($-NH_2$); 1675, 1616 (C=O, amida); 1189, 1147, 1134, 1110 (acetal cíclico).

Espectro RMN ($SO(CD_3)_2$): 2,60, 3,22 (señales ensanchadas, 2H, $-CONH_2$); 5,33 (d, 1H, de $-CH$ acetal); 6,15 (s, 4H, $-O-CH_2-CH_2-O-$); 6,97 (m, 1H, de C_3); 7,83 (2H, $-CH_2-CONH_2$); 8,54 (2H, $-NH_2$ amina).

Etilendioxicrotonato de metilo (XLV)

Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del isómero cis, pero tomando como punto de partida el 4,4-dimetoxicrotonato de metilo (trans) (VII); p.e. 102-115 °C / 17 mm.

Análisis

Calculado para $C_7H_{10}O_4$	C: 56,16	H: 6,37
Encontrado	C: 53,15	H: 6,64

Espectro IR: 1730 (C=O éster); 1667 (C=C); 966 ($\begin{smallmatrix} H \\ C=C \\ H \end{smallmatrix}$, trans).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,23 (dd, 1H, de C_3 ; $J_{trans} = 16$); 3,90 (d, 1H, de C_2 ; $J_{trans} = 16$ Hz); 4,58 (d, 1H, -CH acetal ; $J_{3-4} = 4,2$ Hz); 6,05 (s, 4H, $-O-(CH_2)_2$); 6,27 (s, 3H, $-COOCH_3$).

4-Etilendioxicrotonamida (XLVI)

Una mezcla de 4g de 4-etilendioxicrotonato

de metilo (XLV) y 36,5 ml de amoníaco concentrado, se mantienen en reposo durante tres horas a temperatura ambiente. Se elimina el amoníaco y agua a presión reducida de trompa. Se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se obtiene un sólido blanco que recristalizado de acetato de etilo funde a 83-84 °C.

Análisis

Calculado para $C_6H_9O_3N$ C: 50,34 H: 6,33 N: 9,78
Encontrado C: 50,06 H: 6,19 N: 9,78

Espectro IR: 1689, 1623 ($-CONH_2$); 1672 (C=C); 993 (CH=CH trans).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,25 (dd, 1H, olefínico en C_3); 3,79 (d, 1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-3} = 15,3$ Hz); 4,51 (d, 1H, -CH acetal; $J_{4-3} = 4$ Hz); 6,0 (s, 4H, $-O-(CH_2)_2-O$);
($SO(CD_3)_2$): 6,08 (s, 4H, $-O-CH_2-CH_2-O-$); 4,61 (d, 1H, -CH acetal; $J_{4-3} = 4$ Hz); 2,42 y 2,88 (2H, $-NH_2$). Agitando la muestra con D_2O desaparecen las señales correspondientes al grupo $-NH_2$.

2. Obtención de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo (XXI)

Se dispone de un matraz de 250 ml de tres bocas, equipado con un agitador mecánico y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico. A la tercera boca se le adapta un dispositivo para la adición de sólidos. Se introducen en el matraz 4,5 g de 4,4 - dimetoxiisocrotonamida (XXXVIII), 5,3 g de trietilamina hervida y destilada sobre pentóxido de fósforo y 15 ml de benceno seco sobre sodio y destilado sobre pentóxido de fósforo. Se comienza la agitación mientras se van añadiendo 4,98 g de P_2O_5 procurando que la adición sea suficientemente lenta para que no se aglomere el reactivo ni hierva el benceno. Terminada la adición de P_2O_5 se reemplaza el tubo de adición por un tapón. La agitación debe ser lo más enérgica posible. Se calienta el matraz durante 1,30 h de manera que el reflujo sea vigoroso. Después de ese tiempo se suspende la calefacción y se continua agitando. Cuando el contenido del matraz se ha enfriado se reemplaza el refrigerante de reflujo por otro descendente y se elimina la mayor parte del benceno a presión normal. La mayor parte de la trietilamina queda retenida en forma

de fosfato. Se añaden 30 ml de sosa al 10 % enfriada a 0 °C, manteniendo la agitación hasta disgregación total. Se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo y el extracto se seca sobre sulfato sódico durante una noche. Se filtra, se elimina el disolvente y el residuo se destila en vacío de trompa procurando que la destilación sea lenta; p.e. 70 °C / 10 mm. Rendimiento 40 %.

Análisis

Calculado para $C_6H_9O_2N$ C: 56,59 H: 7,09 N: 11,02
Encontrado C: 56,91 H: 7,28 N: 10,89

Espectro IR: 2240 (CN); 1640 (C=C); 770 ($\begin{smallmatrix} C=C \\ H \quad H \end{smallmatrix}$, cis)

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,57 (dd, 1H, olefínico en C_3 ; $J_{2-3} = 11,6$ Hz); 4,43 (dd, 1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-4} = 1,3$ Hz); 4,88 (dd, 1H, $-CH(OCH_3)_2$; $J_{3-4} = 6,2$ Hz); 6,58 (s, 6H, $-CH(OCH_3)_2$).

4,4-Dimetoxicrotononitrilo (trans) (IX)

La reacción se lleva a cabo de la misma forma que la verificada para la obtención del nitrilo-acetal cis (XXI); p.e. 85 °C /15 mm.

Análisis

Calculado para $C_6H_9O_2N$ C: 56,59 H: 7,09 N: 11,02
Encontrado C: 56,64 H: 7,25 N: 11,01

Espectro IR: 2250 (CN); 1615 (C=C); 982 ($\begin{smallmatrix} H \\ C=C \\ H \end{smallmatrix}$, trans).

Espectro RMN (Cl_3CD): 3,42 (dd, 1H, olefínico en C_3 ; $J_{3-4} = 3,1$ Hz); 4,27 (dd, 1H, olefínico en C_2 ; $J_{2-3} = 16,6$ Hz); 5,08 (dd, 1H, $-CH(OCH_3)_2$; $J_{2-4} = 1,5$ Hz); 6,67 (s, 6H, $-CH(OCH_3)_2$).

3. Obtención de cis-3-cianoacroleina (XI)

Una mezcla de 2 g de 4,4-dimetoxilisocrotononitrilo (XXI) y 48 ml de ácido sulfúrico 1 N se agitan en agitador magnético durante 2,30 h a temperatura ambiente. Terminada la agitación se extrae 6 veces con 27 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua y

y se secan sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se destila: p.e. 50 °C / 13 mm.

Espectro IR: 2870, 2800 (-CHO); 2240 (CN); 1700 (C=O); 1605 (C=C); 775 ($\begin{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{smallmatrix}$, cis).

Espectro RMN (Cl_4C): -0,13 (d, 1H, -CHO); 3,31 (1H, =CH-CHO); 3,52 (1H, =CH-CN ; $J_{2-3} = 11,4$ Hz).

2,4-Dinitrofenilhidrazona

p.f. = 193 °C

Análisis

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_4$	C: 45,98	H: 2,70	N: 26,81
Encontrado	C: 45,72	H: 2,78	N: 26,55

Espectro IR (Brk): 2222 (CN); 781 ($\begin{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{smallmatrix}$, cis).

Espectro RMN ($\text{SO}(\text{CD}_3)_2$): 1,14 (d, 1H, -CH=CH-CH ; $J_{3-4} = 10$ Hz); 2,08, 1,12, 1,55 (3H de núcleo aromático); 2,77 (dd, 1H, -CH=CH-CN ; $J = 10,9$ Hz); 3,82 (d, 1H, CN-CH=C ; $J_{2-3} = 10,8$ Hz).

Trans-3-cianoacroleína (X) (15)

2,4-Dinitrofenilhidrazona

p.f. = 216 °C.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_7N_5O_4$ C: 45,98 H: 2,70 N: 26,81
Encontrado C: 45,71 H: 2,74 N: 26,50

Espectro IR (BrK): 2230 (CN); 960 (HC=CH, trans)

Espectro RMN ($SO(CD_3)_2$): 2,13, 1,58, 1,16 (3H, de núcleo aromático); 1,56 (d, 1H, $-HC=CH-\underline{CH}=N-$; $J = 9,3$ Hz); 2,54 (dd, 1H, $CN-HC=\underline{CH}-$; $J_{trans} = 16$ Hz); 3,73 (d, 1H, $CN-\underline{HC}=\underline{CH}-$; $J_{trans} = 16$ Hz).

III. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LA CIS-3-CIANO
ACROLEINA Y SU ACETAL DIMETILICO EN LA REAC-
CION DIELS-ALDER

A. Reacción Diels-Alder con ciclopentadieno

1. Aductos con el acetal dimetilico de la cis-3-cia-
noacroleina

Endo-cis y exo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-
2-hepten-6-carboxinitrilos (XXXI y XLVII)

a) A temperatura ambiente

Se deja en reposo a temperatura ambiente, durante cinco días, una mezcla de 0,77 g de 4,4-dime-
toxisocrotononitrilo y 1,6 g de ciclopentadieno re-
cién destilado, en presencia de terc-butilpirocate -
quina. El producto bruto de la reacción se destila:
p.e. 104-105 °C / 1 mm.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$ C: 68,36 H: 7,82 N: 7,24
Encontrado C: 68,43 H: 7,82 N: 7,49

Espectro IR: 2258 (CN); 1578 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,64 (2H, -HC=CH-); 5,58 (d, 1H, -CH(OCH₃)₂ exo ; J = 8,6 Hz); 6,07 (d, 1H, -CH(OCH₃)₂ endo ; J = 9,1 Hz); 6,68 y 6,60 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 7,07 (1H, -CH-CN); 8,58 (m, 2H, -CH₂-).

La relación de protones acetálicos endo:exo en el producto destilado es de 85:15

Cromatografía gas-líquido: utilizando una columna que contiene como fase líquida Reoplex 400 al 4 %, sobre Chromosorb G (AW-DMCS, 80-100 mallas), a 150 °C se obtienen 2 productos fundamentales de tiempos de retención 26,1 y 36,5 min en la proporción aproximada de 90:10

b) En tubo cerrado

Se calientan en tubo cerrado durante 5 h a 110 °C, 1,07 g de ciclopentadieno recién destilado, 1,33 g de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo, 15 ml de benceno anhi-

dro y una pequeña cantidad de terc-butilpirocatequi -
na. Terminada la calefacción se elimina el disolvente
y se destila el producto: p.e. 94 °C / 0,6 mm. Rendi-
miento 46 %.

Los espectros IR y de RMN son análogos a los
obtenidos a temperatura ambiente.

Trans-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-car-
boxinitrilo (XLVIII y XLIX)

Se dejan en reposo a temperatura ambiente, du-
rante 4 días, 0,37 g de trans-4,4-dimetoxicrotononitri-
lo, 0,8 g de ciclopentadieno recién destilado y una pe-
queña cantidad de terc-butilpirocatequina. El producto
bruto de la reacción se destila: p.e. 95 °C / 0,3 mm.

Espectro IR: 2247 (CN); 1558 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 3,89 (2H, -HC=CH-); 5,78 (d, 1H,
exo -CH(OCH₃)₂; J = 8 Hz); 6,27 (d, 1H, endo -CH(OCH₃)₂;
J = 8,66 Hz); 6,73 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 8,43 (m, 2H,
-CH₂-). La relación de protones acetálicos endo:exo es
de 85:15.

2. Aduetos con cis-3-cianoacroleina

Endo-cis y exo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-henten-6-carboxinitrilo (XXXII y L)

a) Por adición directa

Una mezcla de 0,52 g de cis-3-cianoacroleina bruta y 0,6 g de ciclopentadieno recién destilado disueltos en benceno anhidro y en presencia de terc-butilpirocatequina, se mantiene a temperatura ambiente durante varios días. Se elimina el disolvente y a la mezcla bruta se le hace espectro IR y de RMN.

Espectro IR: 2747 (-CHO); 2237 (CN); 1718 (C=O).

Espectro RMN (Cl_4C): 0,47 (d, 1H, -CHO endo ; J = 2,6 Hz); 0,09 (d, 1H, -CHO exo ; J = 2,2 Hz).

b) Por hidrólisis de la mezcla de aductos XXXI y XLVII

Se agitan a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno durante 6 h, 0,3 g de la mezcla de a

ductos XXXI + XLVII y 7 ml de ácido sulfúrico 1 N. Se extrae seis veces con 15 ml de éter, cada vez; el extracto etéreo se lava con una pequeña cantidad de agua y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se obtienen los espectros IR y de RMN que son análogos a los obtenidos anteriormente. Las señales aldehídicas exo y endo a 0,09 y 0,47 aparecen como dobletes en la proporción aproximada de 20:80.

Trans-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitri-
lo (LI y LII)

Una mezcla de 0,52 g de trans-3-cianoacrolei na bruta y 0,6 g de ciclopentadieno recién destilado disueltos en benceno anhidro y en presencia de terc-bu tilpirocatequina, se mantiene a temperatura ambiente durante varios días. Se elimina el disolvente y se obtiene el espectro de RMN de la mezcla bruta. Las señales aldehídicas aparecen a 0,46 τ y 0,22 τ como singu^lletes en una relación 67:33.

B. Reacción Diels-Alder con dienos simétricos

1. Aductos con butadieno

a) Con cis-4,4-dimetoxiisocrotononitrilo

5-Dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxini-
trilo (LIII)

Se calientan en tubo cerrado durante 15 h a 180 °C, 2,3 g de 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo, 6 ml de butadieno y una cantidad muy pequeña de terc-butil pirocatequina. Terminada la calefacción se destila el producto bruto: p.e. 85-87 °C / 2,5 mm.

Espectro IR: 2232 (CN); 1618 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 4,26 (m, 6H, $-\text{HC}=\text{CH}-$); 5,71 (d, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $J = 8 \text{ Hz}$); 6,60 y 6,65 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 6,90 (1H, $-\text{CH}-\text{CN}$); 7,62 y 7,88 (4H, en C_3 y C_6).

b) Con cis-3-cianoacroleina

5-Formilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo (LIV)

Se calientan en tubo cerrado durante 4 h a 120 °C, en atmósfera de nitrógeno, 0,95 g de cis-3-cianoacroleina bruta disuelta en 5 ml de benceno anhidro, 2,5 g de butadieno y una pequeña cantidad de terc-butilpirocatequina. Terminada la calefacción se elimina el disolvente y se destila: p.e. 104 °C / 2 mm. Se recupera el 30 % del producto de partida.

Espectro IR: 2725 (-CHO); 2230 (CN); 1724 (C=O).

Espectro RMN (Cl_4C): 0,29 (1H, -CHO); 4,23 (2H, olefínicos); 7,53 (4H, $-\text{CH}_2-$ de C_3 y C_6).

2,4-Dinitrofenilhidrazona

Recristalizada de etanol funde a 196 °C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ C: 53,33 H: 4,15 N: 22,21

Encontrado C: 53,46 H: 4,42 N: 22,02

Espectro IR: 2222 (CN); 1616 (C=C).

Espectro UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 349 m μ (log ϵ = 4,22).

2. Aduetos con 2,3-dimetilbutadieno

1,2-Dimetil-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carbo-
xinitrilo (LV)

Se calientan en tubo cerrado durante 18 h a 160 °C, 1,47 g de cis-4,4-dimetoxiisocrotononitrilo , 2,05 g de 2,3-dimetilbutadieno, 10 ml de benceno anhidro y una pequeña cantidad de terc-butilpirocatequina. Terminada la calefacción se elimina el disolvente y se destila: p.e. 84 °C / 0,5 mm.

Espectro IR: 2232 (CN); 1684 (C=C).

Espectro RMN (Cl₄C): 5,77 (d, 1H, -CH(OCH₃)₂ ; J = 8 Hz); 6,62 y 6,69 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 7,0 (1H, -CH-CN

); 7,74 y 8,0 (m, 4H, en C₃ y C₆); 8,33 (s, 6H, -CH₃)

C. Reacción Diels-Alder con dienos asimétricos:
trans-1-metoxibutadieno

Trans-1-metoxibutadieno (63)

Se obtiene a partir del 1,1,3-trimetoxibutadieno, empleando como catalizador para la eliminación de metanol una disolución al 4 % de ácido fosfórico en trimetoxibutano (destilado sobre sodio). La disolución del catalizador se añade sobre un volumen doble de trimetoxibutano, calentando a ebullición. La operación se realiza en atmósfera de nitrógeno. El metanol, que destila junto con el trans-1-metoxibutadieno, se elimina por lavado con disolución saturada de cloruro cálcico. Rendimiento en producto bruto, 65 %. El producto puro se obtiene por destilación a presión normal: p.e. 88-91 °C.

1. Adición de cis-3-cianoacroleína

3-Metoxi-4-formilciclohex-1-eno-5-carboxinitrilo (LVII)

Se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 24 h, 0,60 g de cis-3-cianoacroleina bruta, y 0,70 g de trans-1-metoxibutadieno disueltos en 10 ml de éter anhidro, en presencia de una pequeña cantidad de terc-butilpirocatequina. Se elimina el disolvente y se obtienen los espectros IR y de RMN de la mezcla sin purificar.

Espectro IR: 2732 (-CHO); 2247 (CN); 1727 (C=C); 1639 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 0,20 (1H, -CHO); 4,1 (m, 2H, -HC=CH-); 6,57 (s, 3H, -OCH₃); 6,93 (dd, 1H, -CH-CN); 7,71 (2H, -CH₂-).

4-Formilciclohexa-1,3-dieno-5-carboxinitrilo (LIX)

Una mezcla de 1,4 g de cis-3-cianoacroleina bruta, 4 ml de tolueno anhidro y 1,4 g de trans-1-metoxibutadieno en presencia de una pequeña cantidad de

tercbutilpirocatequina, se calienta a reflujo en co -
rriente de nitrógeno durante 14 horas. Terminada la
calefacción se elimina el disolvente y la mezcla bru-
ta se destila: p.e. 106 °C / 0,3 mm. Se deja en neve-
ra y al cabo de tres días se obtiene un sólido que
funde a 39-41 °C.

Espectro IR: 2833 (-CHO); 2232 (CN); 1667 (C=O); 1560
(C=C, muy intensa).

Espectro RMN (Cl_4C): 0,44 (s, 1H, -CHO); 3,01 (1H,
-CH=C-); 3,60 (2H, -HC=CH-); 6,05 (1H, -CH-CN); 7,33 (
2H, -CH₂-).

Espectro UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 290 m μ (log ϵ = 3,91).

2,4-dinitrofenilhidrazona

Recristalizada de etanol funde a 229 °C. La cromatogra-
fía en capa fina, con fase móvil CHCl_3 da una sola mancha
de $R_f = 0,73$.

Espectro IR: 2228 (CN); 1618 (C=C);

Espectro UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 382 m μ (log ϵ = 4,40).

2. Adición del acetal dimetílico de la cis-3-cianoacroleína

3-Metoxi-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo (LX)

Se calientan en tubo cerrado durante 19 h a 178 °C, 2,4 g de 4,4-dimetoxiisocrotono nitrilo, 2,g de trans-1-metoxibutadieno y una pequeña cantidad de terc-butilpirocatequina. Terminada la calefacción se obtiene un sólido blanco que recristalizado de éter de petróleo funde a 67 °C.

Análisis

Calculado para C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	C: 62,53	H: 8,11	N: 6,63
Encontrado	C: 62,24	H: 8,11	N: 6,42

Espectro IR: 2252 (CN); 1664 (C=C).

Espectro RMN (Cl_4C): 4,29 (m, 2H, $-\text{HC}=\text{CH}-$); 5,67 (d, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $J = 8$); 6,56 y 6,61 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 6,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 7,91 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

Aparece un doblete a 5,49 τ ($J = 7$ Hz) en una proporción del orden del 10-15 % que debe corresponder al protón acetálico de otro isómero.

Hidrólisis del aducto 3-metoxi-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo (LX)

Se calientan a reflujo durante 2,45 h, con agitación y en corriente de nitrógeno, 0,2 g de aducto (LX) en 4 ml de ácido sulfúrico 1 N. Se extrae con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y de la muestra bruta se hace espectro de RMN.

Espectro RMN (Cl_3CD): 0,19 (s, 1H, $-\text{CHO}$); 4,12 (m, 2H, $-\text{HC}=\text{CH}-$); 6,52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

2,4-Dinitrofenilhidrazona

Recristalizada de etanol funde a 196 °C.

Espectro IR: 1613 (C=C, intensa).

Espectro UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} : 350 \text{ m}\mu (\log \epsilon = 4,02).$

CONCLUSIONES

1. La bromación del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo, en tetracloruro de carbono y en presencia de luz, conduce al 4,4-dimetoxi-2,3-dibromobutirato de metilo, que por destilación se transforma en el pseudoéster metílico del ácido 2-bromo-3-formilacrílico, con eliminación espontánea de bromuro de hidrógeno.
2. La eliminación de bromuro de hidrógeno en el 4,4-dimetoxi-2,3-dibromobutirato de metilo, en presencia de la cantidad teórica de hidróxido potásico

necesaria para la creación de un triple enlace, conduce solamente a un derivado monobromado del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo, sin que en las condiciones empleadas se consiga la eliminación de una segunda molécula de bromuro de hidrógeno.

3. Se ha logrado la obtención del endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo por tres rutas diferentes:

- a) Por acetalización con ortoformiato de metilo, en presencia de nitrato amónico, del endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxilato de metilo, obtenido a su vez por metilación del ácido respectivo con diazometano.
- b) Por isomerización con metanol y catálisis ácida, a temperatura ambiente, del pseudoéster metílico del ácido endo-cis-5-for -

mil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxílico.

- c) Por síntesis diénica con ciclopentadieno y el 4,4-dimetoxiiso crotonato de metilo.

En todos los procesos estudiados se conserva la estereoquímica endo-cis, ya que la hidrólisis ácida suave del acetal-éster obtenido conduce al endo - cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxila-to de metilo.

4. La estereoquímica de derivados de biciclo(2,2,1)-hepteno puede deducirse fácilmente basándose en los desplazamientos químicos de los protones de los sustituyentes $-\underline{\text{CHO}}$ y $-\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$ en RMN, que invariablemente aparecen a campo más alto para sustituyentes endo y a campo más bajo para agrupamientos exo.
5. La amonolisis del pseudoéster metílico del ácido endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carbo

xfílico conduce a la endo-cis-5-formil-biciclo(2, 2,1)-2-hepten-6-carboxamida, que se encuentra fundamentalmente en su forma cíclica oxilactámica, lo cual se comprobó:

- a) A partir de sus espectros IR y de RMN que demuestran la ausencia de bandas y señales aldehídicas y la presencia de agrupamientos -OH y -NH- oxilactámicos.
- b) Porque el producto es idéntico al obtenido por reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona.

6. La reacción del pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico con metanol, en presencia de un catalizador ácido y operando a temperatura ambiente, conduce al 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo con excelente rendimiento.

La obtención del 4,4-dimetoxiisocrotonato de me-

tilo se logra también aunque con menor rendimiento, por acetalización del grupo formilo en el cis-3-formilacrilato de metilo.

En ambos procesos se conserva la configuración cis original y, en las condiciones suaves empleadas, no se observa isomerización a trans, lo que indica la relativa estabilidad de los cationes alílicos intermedios probablemente formados.

7. La obtención del 4-etilendioxiisocrotonato de metilo, se ha conseguido por reacción de transacetalización entre el 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo y exceso de etilenglicol en presencia de trazas de ácido.

El proceso transcurre también conservándose la configuración cis original.

8. Se ha logrado la síntesis de la cis-3-cianoacro -

leína a partir del 4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo, de acuerdo con la siguiente serie de reacciones:

- a) Amonolisis con amoníaco acuoso dando la 4,4-dimetoxiisocrotonamida.
- b) Deshidratación de la 4,4-dimetoxiisocrotonamida con pentóxido de fósforo, formando el 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo.
- c) Hidrólisis ácida suave del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo a la cis-3-cianoacroleína.

9. En toda la serie de reacciones anteriores se conserva la configuración cis inicial y los derivados cis-3-formilacrílicos obtenidos se caracterizan por acoplamientos J de los protones olefinicos en cis del orden de 8-12 Hz, frente a sus estereoisómeros trans, que presentan valores de 14-17 Hz. La diferencia $J_{trans} - J_{cis}$ de 5-6 Hz es suficiente

para decidir en cualquier caso.

10. Utilizando métodos experimentales semejantes a los empleados en los derivados cis-3-formilacrílicos, se han preparado por primera vez los siguientes derivados de la serie trans-3-formilacrílica:

- a) 4-Etilendioxicrotonato de metilo por transacetalización del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo con etilenglicol.
- b) 4,4-Dimetoxicrotonamida por amonolisis del 4,4-dimetoxicrotonato de metilo.
- c) 4,4-Dimetoxicrotononitrilo por deshidratación de la 4,4-dimetoxicrotonamida.

Sin embargo los rendimientos son en general más favorables en el caso de los derivados trans.

11. La amonolisis del 4-etilendioxiisocrotonato de metilo (cis), a temperatura ambiente, conduce a la 4-etilendioxi-3-aminobutiramida produciéndose si-

multáneamente la adición de amoníaco al doble enlace.

Por el contrario, la amonólisis del respectivo i sómero trans, el 4-etilendioxicrotonato de metilo, conduce a la formación de la 4-etilendioxi-amida, sin que se produzca adición de amoníaco al doble enlace, lo que demuestra la importancia de los efectos estéricos en la reacción.

12. La reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo (cis) a temperatura ambiente conduce fundamentalmente al endo-cis-5-dimetoximetil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo (90 %) con una proporción menor del correspondiente isómero exo-cis (10 %). A temperatura superior, aumenta la prporción del isómero exo-cis, debido probablemente a la isomerización del aducto inicialmente formado.

13. La reacción entre el ciclopentadieno y el 4,4-di metoxicrotononitrilo (trans) conduce, por su parte, a una mezcla (85:15) de los respectivos isómeros trans, predominando aquel en el que el grupo dimetoximetilo se encuentra en posición endo, confirmando la orientación preferente de dicho a grupamiento sobre el ciano, en el caso de aductos bicíclicos.

14. La reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la cis-3-cianoacroleína conduce como producto principal al endo-cis-5-formil-biciclo(2,2,1)-2-hepten-6-carboxinitrilo (80%) acompañado de una cantidad menor del correspondiente isómero exo-cis (20 %).

Una mezcla semejante de productos se obtiene también por hidrólisis ácida de los aductos formados en la reacción del ciclopentadieno y el 4,4-

dimetoxiisocrotononitrilo.

15. La reacción Diels-Alder del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo con dienos simétricos, como el 1,3-butadieno y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno, da lugar a los aductos esperados, si bien las condiciones experimentales necesarias son algo más enérgicas que para la formación de los respectivos aductos con el isómero trans.
16. La adición de la cis-3-cianoacroleína a dienos simétricos, como el butadieno, conduce con facilidad al aducto esperado, en condiciones más sua'ves que las empleadas para su acetal, pero algo más enérgicas que en el caso de la trans-3-cianoacroleína.
17. La reacción Diels-Alder entre el trans-1-metoxi-butadieno y la cis-3-cianoacroleína conduce co-

mo producto inicial al 3-metoxi-4-formilciclohex-1-eno-6-carboxinitrilo, que en las condiciones de la reacción elimina una molécula de metanol y se transforma totalmente en el 4-formilciclohex-1,3-dien-5-carboxinitrilo.

18. La adición del 4,4-dimetoxiisocrotononitrilo al trans-1-metoxibutadieno conduce fundamentalmente (85-90 %), al 3-metoxi-5-dimetoximetilciclohex-1-eno-4-carboxinitrilo.

19. La cis-3-cianoacroleína y su acetal dimetílico se comportan como filodienos en la reacción Diels-Alder, si bien son algo menos activos que sus respectivos estereoisómeros trans.

En general se cumplen las reglas de adición cis y de adición endo y en los casos de orientación selectiva con dienos asimétricos, el grupo formilo orienta preferentemente al ciano, mientras que éste predomina sobre el dimetoximetilo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) G. O. Schenck, *Angew. Chem.*, 64, 12 (1952).
- (2) G. O. Schenck, *Ann.*, 584, 156 (1953).
- (3) S. H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer y G. O. Schenck, *Ann.*, 697, 42 (1966).
- (4) D. P. Langlois, M. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2624 (1948).
- (5) K. Alder y F. Fariña, *Anales Real Soc. Esp. Fis. y Quím.*, 54-B, 689 (1958).
- (6) C. Escobar, F. Fariña y J. M. Sañudo, *An. Quím.*, 67, 43 (1971).
- (7) J. M. Sañudo, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Madrid (1965).
- (8) F. Fariña, M. Lora Tamayo y M. V. Martin, *Anales Real Soc. Esp. Fis. y Quím.*, 60-B, 715 (1964).
- (9) M. V. Martin, Tesis Doctoral. Facultad de Cien-

cias. Madrid (1962).

- (10) R. Rambaud y M. Vessiere, Bull. soc. chim France, 1567 (1962).
- (11) H. Sumimoto y K. Azuma, J. Polymer Sci., B-4, 833 (1966).
- (12) H. Sumimoto y I. Takemura, Bull. Chem. Soc. of Japan, 42, 631 (1969).
- (13) S. Motoki, T. Masuda y S. Satsumabayashi, Bull. Chem. Soc. of Japan, 39, 1519 (1966).
- (14) F. Fariña y P. Victory, Tetrahedron Letters, 3219 (1969).
- (15) F. Fariña y P. Victory, An. Quim., 68, 843 (1972).
- (16) A. Kailan, Z. Physik Chem., 87, 333 (1914).
- (17) G. N. Lewis, T. T. Magel, D. Lipkin, J. Am. Chem. Soc., 62, 2973 (1940)
- (18) A. Z. Smakula, Physik Chem., B-25, 90 (1934).
- (19) G. Zimmerman, L. Chow, U. Paik, J. Am. Chem.

Soc., 80, 3528 (1958).

- (20) K. A. Muszkat, D. Gegiou, E. Fischer, J. Am. Chem. Soc., 89, 4814 (1967).
- (21) P. J. Kropp, H. J. Kraus, J. Org. Chem., 32, 3222 (1967).
- (22) L. I. Smith, M. M. Falkof, Org. Syntheses, 22, 50 (1942).
- (23) C. F. H. Allen, C. O. Edens Jr., Org. Syntheses, 25, 92 (1945).
- (24) F. Fariña, M. V. Martin, M. R. Martin, (re - sultados sin publicar).
- (25) F. Fariña, T. Moore, Comunicación presentada en las V Jornadas chilenas de química.
- (26) F. Fariña, M. J. Gomez, M. V. Martin, (resul - tados sin publicar).
- (27) H. Kwart, K. King, Chem. Rev., 68 (4), 415 (1968).

- (28) O. Diels, K. Alder, Chem. Ber., 62, 554 (1929).
- (29) E. J. Prill, Chem. Abstr., 159, 337 (1932).
- (30) S. Seltzer, J. Am. Chem. Soc., 87, 1534
(1965).
- (31) P. de Mayo, S. T. Reid, Chem. & Ind., 1576
(1962).
- (32) F. Fariña, M. V. Martin, M. C. Paredes, Synthesis, 167 (1973).
- (33) M. C. Paredes, Tesis Doctoral, (resultados sin publicar).
- (34) E. W. C. Wong, C. C. Lee, Can. J. Chem., 42,
1245 (1964).
- (35) (a) J. C. Davis, T. V. van Anken, J. Am. Chem.
Soc., 87, 3900 (1965). (b) K. Tori y col., Tetra-
hedron Letters, 9 (1966).
- (36) R. V. Moen, H. S. Makowski, Anal. Chem., 43 (12),
1629-33 (1971). Chem. Abstr., 128978r (1971).

- (37) P. Victory, Tesis Doctoral. Facultad de Cien -
cias. Madrid (1968).
- (38) P. D. Sleczer, S. Winstein, W. G. Young, J. Am.
Chem. Soc., 85, 1890 (1963).
- (39) S. Winstein, W. G. Young, S. H. Charman, J. Am.
Chem. Soc., 82, 1376 (1960).
- (40) S. Winstein, Bull. soc. chim. France, 18, C-43
(1951).
- (41) (a) J. M. Bollinger, J. M. Brinick, G. A. Olah,
J. Am. Chem. Soc., 92, 4025 (1970); (b) N. C.
Deno y col., J. Am. Chem. Soc., 92, 6692 (1970);
(c) Allinger & Eliel, " Topics in stereochemis-
try ", 7, p. 325
- (42) F. Fariña, M. V. Martin, (resultados sin publi-
car).
- (43) (a) L. M. Jackman, R. H. Wiley, J. Chem. Soc.,
2881(1960). (b) M. D. Nair, R. Adams, J. Am.
Chem. Soc., 83, 922 (1961). (c) J. Kossanyi,

- Bull. soc. chim. France, 704 (1965).
- (d) J. S. Pizey, W. E. Truce, J. Chem. Soc., 865 (1964).
- (44) A. N. Kurzt y col., J. Org. Chem., 30, 3141 (1965).
- (45) L. J. Bellamy, " The infrared spectra of complex molecules ", 2nd. ed.. Methuen & Co. Ltd., London, 1958, p. 48.
- (46) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer; en S. Patai: " The chemistry of alkenes". Intresciencie. London, 1964, p. 739.
- (47) A. S. Onischenko (1964). " Diene synthesis ". New York; Davey.
- (48) J. Sauer, Angew. Chem. (Int. ed.), 5, 211 (1966).
- (49) P. Yates, P. Eaton, J. Am. Chem. Soc., 82, 4436 (1960).
- (50) J. Sauer, J. Kredel, Tetrahedron Letters, 731 (1966).

- (51) K. Alder y G. Stein, Angew. Chem., 50, 510 (1937).
- (52) J. Gresser, A. Rajbenbach, M. Szwarc, J. Am. Chem. Soc., 82, 5820 (1960).
- (53) D. Graig, J. J. Shipman, R. B. Fowler, J. Am. Chem. Soc., 83, 2885 (1961).
- (54) W. B. Smith, J. L. Massingill, J. Am. Chem. Soc. 83, 4301 (1961).
- (55) K. Alder, Ann., 571, 157 (1951).
- (56) K. Alder, en W. Foerst; " Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie. Verlag, Chemie. Berlin 1943. Part. I, p. 251.
- (57) R. B. Woodward, R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc., 87, 2511 (1965); Angew. Chem. (Int. ed.), 8, 781 (1969); " The conservation of orbital symmetry ", 1970. Verlag, Chemie. Chap. VI.
- (58) H. Stockman, J. Org. Chem., 26, 2025 (1961).
- (59) H. Butz, J. Org. Chem., 7, 199 (1942).

- (60) N. Mousseron, F. Winternitz, G. Rouzier, Comp. Rend., 238, 1661 (1954).
- (61) Review of the reactions of 1-substituted butadienes, I. I. Gurseinov, G. S. Vasillev, Russ. Chem. Rev., 32, 20 (1963) (Eng. Trad. of Usp. Khim.).
- (62) K. Alder, Experientia Supplementum II, 86 (1955).
- (63) A. E. Montagna, D. H. Hirsh, U. S. Patent 2,902,722 (1959); C. A., 54, 2168e (1960).